

Sp. zn. sukls356227/2018
A sp. zn. sukls439884/2018

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Maloo 3 mg/0,02 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna aktivní tableta obsahuje drospirenonum 3 mg a ethinylestradiolum 0,02 mg.

Pomocné látky se známým účinkem: Jedna tableta obsahuje 72 mg monohydrátu laktózy, 0,03 mg tartrazinu (E102) a 0,008 mg oranžové žluti (E110).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

Placebo tableta neobsahuje aktivní látku.

Pomocné látky se známým účinkem: Jedna placebo tableta obsahuje 78 mg monohydrátu laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

Aktivní tablety jsou kulaté, světle žluté bikonvexní tablety, o průměru 6,00 mm, na jedné straně vyraženo „144“, druhá strana hladká.

Placebo tablety jsou kulaté, zelené, bikonvexní tablety, o průměru 6,00 mm, na jedné straně vyraženo „304“, druhá strana hladká.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Perorální antikoncepce

Před rozhodnutím předepsat Maloo 3 mg /0,02 mg Tablety je nutno zvážit současné rizikové faktory pro každou ženu, a to zvláště venózní tromboembolickou nemoc (TEN), a jaké je riziko TEN s Maloo 3 mg /0,02 mg Tablety v porovnání s ostatní kombinovanou hormonální antikoncepcí (CHC) (viz body 4.3 a 4.4).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Jak přípravek Maloo 3 mg /0,02 mg Tablety užívat

Tablety je nutno užívat každý den přibližně ve stejnou dobu, pokud je to nezbytné, s trochou vody, v pořadí vyznačeném na blistru. Tablety se užívají kontinuálně. Užívá se jedna tableta denně po 28 po sobě jdoucích dní. Každý další blister se zahájí den následující po poslední tabletě předchozího blistru. Krvácení z vysazení se objeví obvykle za 2-3 dny po zahájení placebových tablet a nemusí být skončeno před začátkem užívání dalšího blistru.

Jak začít přípravek Maloo 3 mg /0,02 mg Tablety užívat

- Žádné užívání hormonální antikoncepce (v předchozím měsíci)

Užívání tablet se zahájí v první den přirozeného cyklu ženy (tj. v první den menstruačního krvácení).

- Přejít od jiné kombinované hormonální antikoncepce (kombinovaná perorální antikoncepce (COC), vaginální kroužek či transdermální náplast)

Žena by měla začít s užíváním přípravku Maloo 3 mg /0,02 mg Tablety nejlépe v den po poslední aktivní tabletě (poslední tabletě obsahující aktivní látky) její předchozí kombinované perorální antikoncepce, ale nejpozději v následující den po obvyklém intervalu bez tablety nebo s placebo tabletou její předchozí kombinované perorální antikoncepce. V případě, že byl užíván vaginální kroužek nebo transdermální náplast, měla by žena začít užívat Maloo 3 mg /0,02 mg Tablety nejlépe v den odstranění, ale nejpozději v den, kdy byla plánovaná další aplikace.

- Přejít z progestogenové metody (pilulka obsahující pouze progestogen, injekce či implantát, nebo nitroděložní tělísko (IUS) uvolňující progestogen).

Při přechodu z progestogenové pilulky může žena začít užívat přípravek kterýkoli den (při přechodu z implantátu nebo IUS v den jeho odstranění, při přechodu z injekčně podávané antikoncepce v době určené pro další injekci), ale měla by v každém z těchto případů být poučena o nutnosti používat bariérovou antikoncepci po prvních 7 dní užívání tablet.

- Užívání po potratu v prvním trimestru

Žena může začít užívat okamžitě. V tom případě nemusí činit žádná další antikoncepční opatření.

- Užívání po porodu nebo potratu v druhém trimestru.

Ženám by mělo být doporučeno začít užívat v den 21 až 28 po porodu nebo potratu v druhém trimestru. Pokud se začne později, ženě by mělo být doporučeno používat navíc bariérovou metodu v prvních 7 dnech. Ovšem v případě, že k pohlavnímu styku už došlo, těhotenství by mělo být vyloučeno před tím, než se začne hormonální perorální antikoncepce užívat, nebo musí žena počkat na první menstruační krvácení.

Kojící ženy viz bod 4.6.

Postup v případě vynechané tablety

Zelené tablety v posledním řádku blistru jsou placebo tablety, a proto opomenutí užít tyto tablety není nijak důležité. Zapomenutá tableta ovšem musí být zlikvidována, aby nedošlo k neúmyslnému prodloužení období placebo tablet. Následující pokyny platí jen v případě vynechané aktivní, tj. světle žluté tablety.

Pokud se žena opozdí o méně než 24 hodin s užíváním tablety, není antikoncepční ochrana snížena. Žena by měla užít tabletu ihned, jakmile si vzpomene a další tabletu pak v obvyklou dobu.

Pokud se žena opozdí o více než 24 hodin s užitím tablety, antikoncepční ochrana může být snížena. Vodítkem při vynechání tablet mohou být následující dvě základní pravidla:

1. doporučená délka intervalu užívání placebo tablet je 4 dny, užívání tablet nesmí být nikdy přerušeno na déle než 7 dní
2. k dosažení dostatečné suprese hypothalamo-hypofyzo-ovariální osy je nutné brát tablety nepřerušeně 7 dní po sobě.

V souladu s těmito pravidly lze v běžné praxi poskytnout následující doporučení:

- Den 1 až 7

Žena musí užít poslední vynechanou tabletu okamžitě, jakmile si chybu uvědomí, i kdyby to znamenalo užití 2 tablet současně. Dále pak pokračuje v užívání tablet v obvyklou dobu. K tomu navíc je třeba používat v následujících 7 dnech bariérovou metodu kontracepce, například kondom. Pokud během předchozích 7 dní došlo k pohlavnímu styku, je třeba zvážit možnost otěhotnění. Čím více tablet bylo vynecháno a čím blíže byly tyto tablety k placebové fázi, tím vyšší je riziko otěhotnění.

- Den 8-14

Žena musí užít poslední vynechanou tabletu okamžitě, jakmile si chybu uvědomí, i kdyby to znamenalo užití 2 tablet současně. Dále pak pokračuje v užívání tablet v obvyklou dobu. Pokud byly během 7 dní předcházejících opomenutí tablety užívány správně, není nutno použít žádné další antikoncepční opatření. Pokud ovšem došlo k vynechání více než 1 tablety, doporučuje se použití další kontracepční metody, a to po dobu 7 dní.

- Den 15-24

Riziko selhání kontracepce je bezprostřední vzhledem k blížícímu se období placebo. Přesto však upravením schématu užívání lze předejít snížení kontracepční ochrany. Bude-li se žena řídit některým z následujících dvou možných postupů, není třeba používat další kontracepční opatření za předpokladu, že po dobu 7 dnů předcházejících vynechání první tablety užila všechny tablety správně. Pokud nikoli, má žena použít první ze dvou uvedených metod a zároveň používat další kontracepční metodu, a to následujících 7 dní.

1. Žena musí užít poslední vynechanou tabletu okamžitě, jakmile si chybu uvědomí, i kdyby to znamenalo užití 2 tablet současně. Dále pak pokračuje s užíváním tablet v obvyklou dobu, dokud nejsou vyčerpány účinné tablety. Čtyři placebo tablety z poslední řady blistru musí být znehodnoceny. S následujícím blistrem se musí začít hned, jakmile jsou světle žluté tablety ze

současného blistru skončeny, tj. nebrat žádné zelené tablety z prvního blistru. Krvácení z vysazení se pravděpodobně dostaví až po využívání účinných tablet z druhého blistru, ale během užívání tablet může dojít ke špinění nebo krvácení z průniku.

2. 2. Ženě lze také doporučit, aby přerušila užívání účinných světle žlutých tablet ze současného blistru. Poté má užívat zelené placebo tablety z poslední řady až po 4 dny – včetně dnů, kdy byly tablety vynechány, a poté začne užívat další blistr.

Pokud žena zapomněla užít několik tablet a během placebové fáze nedojde ke krvácení, mohlo dojít k otěhotnění.

Doporučení pro případ gastrointestinálních poruch

V případě těžkých gastrointestinálních poruch (např. zvracení nebo průjem), nemusí být vstřebávání kompletní a je třeba využít další antikoncepční opatření.

Dojde-li v průběhu 3 až 4 hodin po užití aktivní tablety ke zvracení, nová (náhradní) tableta musí být užita pokud možno co nejdříve. Nová tableta by měla být užita pokud možno v průběhu 24 hodin od obvyklé doby užívání tablet. Uplyne-li více než 24 hodin, pak platí doporučení uvedené v bodě 4.2 "Postup v případě vynechané tablety". Pokud žena nechce měnit svůj obvyklý rozvrh užívání tablet, musí vzít tuto dodatečnou tabletu(y) z dalšího blistru.

Jak oddálit krvácení z vysazení

Aby se oddálilo krvácení, žena by měla pokračovat v užívání jiného blistru Maloo 3 mg /0,02 mg Tablety s vynecháním placebo tablet aktuálního blistru. S tímto prodloužením je možno pokračovat libovolně dlouho až do konce aktivních tablet v druhém blistru. V tomto prodloužení může u ženy dojít ke krvácení nebo špinění. S pravidelným užíváním Maloo 3 mg /0,02 mg Tablety se potom znovu začne po placebo intervalu.

Pokud chce žena posunout krvácení na jiný den v týdnu než je zvyklá se svým současným režimem, může jí být doporučeno zkrátit příští placebo interval o kolik dní si přeje. Čím je kratší interval, tím je větší riziko, že nebude mít krvácení z vysazení a bude krvácet nebo špinit v průběhu dalšího blistru (stejně jako při oddalování menstruace).

Způsob podání

Perorální podání.

4.3 Kontraindikace

Kombinovaná hormonální antikoncepce (CHC) se nesmí užívat při následujících onemocněních. Pokud se některý z těchto stavů objeví poprvé v průběhu užívání CHC, užívání přípravku je třeba okamžitě ukončit.

- Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Přítomnost nebo riziko venózní tromboembolické nemoci (TEN)
 - venózní tromboembolická nemoc – stávající TEN (na antikoagulantech), nebo anamnéza např. hluboké žilní trombózy (DVT) nebo plicní embolie (PE)
 - známá dědičná nebo získaná predispozice k venózní tromboembolické nemoci, jako je APC rezistence, (včetně faktoru V Leiden), deficience antitrombinu III, deficience proteinu C, deficience proteinu S

- větší operační zákrok s dlouhotrvající imobilizací (viz bod 4.4)
- vysoké riziko venózní tromboembolické nemoci v důsledku přítomnosti několika rizikových faktorů (viz bod 4.4)
- Přítomnost nebo riziko arteriální tromboembolie (ATE)
 - arteriální tromboembolie – stávající arteriální tromboembolie, anamnéza arteriální tromboembolie (např. infarkt myokardu) nebo prodromální stav (např. angina pectoris)
 - cerebrovaskulární onemocnění – stávající mozková mrtvice, anamnéza mozkové mrtvice nebo prodromální stav (např. krátkodobá ischemická ataka, TIA)
 - známá dědičná nebo získaná predispozice k arteriální tromboembolické nemoci, jako je hyperhomocysteinémie nebo antifosfolipidové protilátky (antikardiolipinové protilátky, lupus antikoagulant).
 - Anamnéza migrény s fokálními neurologickými symptomy.
 - vysoké riziko arteriální tromboembolie v důsledku několika rizikových faktorů (viz bod 4.4) nebo přítomnosti jednoho závažného rizikového faktoru jako je:
 - diabetes mellitus s vaskulárními symptomy
 - závažná hypertenze
 - závažná dyslipoproteinémie
 - Přítomnost nebo anamnéza závažného onemocnění jater, pokud se hodnoty jaterní funkce nevrátily k normálu
- Závažná nedostatečnost ledvin nebo akutní ledvinové selhání
- Přítomnost nebo anamnéza nádorů (benigních nebo maligních).
- Známa malignita nebo podezření na malignitu závislé na pohlavních steroidech (např. genitálních orgánů nebo prsu)
- Vaginální krvácení s nediagnostikovanou příčinou.

Přípravek Maloo je kontraindikovaný při současném užívání léčivých přípravků obsahujících ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir (viz body 4.4 a 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Upozornění

Je-li přítomen jakýkoliv stav nebo rizikový faktor zmíněný níže, je nutno vhodnost přípravku Maloo 3 mg /0,02 mg Tablety prodiskutovat se ženou.

Žena by měla být informována, aby kontaktovala svého lékaře v případě zhoršení nebo prvního projevu kteréhokoliv z těchto stavů nebo rizikových faktorů, aby se posoudilo, zda má být užívání Maloo 3 mg /0,02 mg Tablety přerušeno.

V případě podezření nebo potvrzení žilního tromboembolismu (VTE) nebo arteriálního tromboembolismu (ATE) musí být přerušeno užívání kombinované hormonální kontracepce (CHC). V případě, že je antikoagulační léčba zahájena, má být užívána adekvátní alternativní antikoncepce, a to z důvodu teratogenních účinků antikoagulační léčby (kumariny).

- Oběhové poruchy

Riziko venózního tromboembolismu (VTE)

Užívání jakékoliv kombinované hormonální antikoncepce (CHC) zvyšuje riziko venózní tromboembolie (VTE) ve srovnání se stavem bez užívání. **Přípravky obsahující levonorgestrel,**

norgestimat nebo norethisteron jsou spojovány s nejnižším rizikem VTE. Jiné přípravky jako je Maloo 3 mg /0,02 mg tablety mají až dvojnásobek tohoto rizika. O užívání jiného přípravku než takového s nejnižším rizikem VTE by mělo být rozhodnuto až po konzultaci se ženou, aby se zajistilo, že žena ví o riziku VTE s Maloo 3 mg /0,02 mg tablety, že ví, jak její současné rizikové faktory ovlivňují toto riziko, a že nejvyšší riziko VTE je v prvním roce užívání. Existují důkazy, že toto riziko se zvyšuje, když se CHC začne znovu užívat po přestávce 4 týdnů nebo více.

U žen, které neužívají CHC a nejsou těhotné, se asi u 2 z 10 000 vyvine VTE v průběhu jednoho roku. U každé jednotlivé ženy ovšem může být riziko mnohem vyšší v závislosti na jejích základních rizikových faktorech (viz níže).

Odhaduje se¹, že z 10 000 žen, které užívají CHC obsahující drospirenon se u 9 až 12 žen vyvine VTE v průběhu jednoho roku, v porovnání s přibližně 6 případy u žen², které užívají CHC obsahující levonorgestrel.

V obou případech je počet VTE za rok nižší než počet očekávaný v průběhu těhotenství nebo po porodu.

VTE může být smrtelná v 1-2 % případů.

Extrémně vzácně byla u uživatelek CHC hlášena trombóza v jiných cévách, např. jaterních, mezenterických, renálních nebo retinálních žilách a tepnách.

Rizikové faktory VTE

Riziko žilních tromboembolických komplikací u uživatelek CHC se může podstatně zvýšit u ženy s dalšími rizikovými faktory, zvláště pokud je přítomno více rizikových faktorů (viz tabulka).

Drospirenon/ethinylestradiol je kontraindikován, má-li žena více rizikových faktorů, které pro ni představují vysoké riziko žilní trombózy (viz bod 4.3). Pokud má žena více než jeden rizikový faktor, je možné, že zvýšení rizika je vyšší než součet jednotlivých faktorů – v tomto případě musí být vzato v úvahu její celkové riziko VTE. Je-li poměr přínosu a rizika považován za negativní, CHC antikoncepce by neměla být předepsána (viz bod 4.3).

Tabulka: Rizikové faktory VTE

Rizikový faktor	Poznámka
Obezita (index tělesné hmotnosti více než 30)	Riziko se podstatně zvyšuje při zvýšení BMI.

¹ Tyto incidence byly odhadnuty ze souhrnu dat z epidemiologických studií s použitím relativních rizik pro různé přípravky ve srovnání s CHC obsahující levonorgestrel.

² Střední bod rozmezí 5-7 na 10000 WY (žen-roků) na základě relativního rizika pro CHC obsahující levonorgestrel oproti jejímu nepoužívání přibližně 2,3 až 3,6

kg/m ²)	Zvláště důležité vzít v úvahu, pokud jsou také přítomny další rizikové faktory
Prodloužená imobilizace, velký chirurgický zákrok, jakýkoli chirurgický zákrok na nohách a pánvi, neurochirurgický zákrok nebo větší trauma.	V těchto situacích je doporučeno ukončit užívání pilulky (v případě plánovaného chirurgického výkonu alespoň čtyři týdny předem) a nezahajovat užívání do dvou týdnů po úplné remobilizaci. Má se použít další antikoncepční metoda pro zabránění nechtěnému těhotenství.
Poznámka: dočasná imobilizace včetně cestování letadlem >4 hodiny může být také rizikovým faktorem VTE, zvláště u žen s dalšími rizikovými faktory	Pokud nebylo užívání drospirenonu/ethinylestradiolu přerušeno předem, antitrombotická léčba má být zvažena.
Pozitivní rodinná anamnéza (žilní tromboembolismus kdykoli u sourozence nebo rodiče, zvláště v relativně nízkém věku, např. do 50 let věku).	Pokud je suspektní hereditární predispozice, má být žena před rozhodnutím o používání jakékoli CHC odeslána k odborníkovi na konzultaci.
Další onemocnění související s VTE	Zhoubné nádory, systémový lupus erythematoses, hemolyticko-uremický syndrom, chronické zánětlivé onemocnění střev (Crohnova choroba nebo ulcerózní kolitida) a srpkovitá anemie
Vyšší věk	Zvláště nad 35 let

Není žádná shoda o možné roli varixů a povrchové tromboflebitidy v nástupu nebo progresi žilní trombózy.

Zvýšené riziko tromboembolismu v těhotenství, a zvláště během šestinedělí musí být vzato v úvahu (pro informaci o "Těhotenství a kojení" viz bod 4.6)

Symptomy VTE (hluboká žilní trombóza a plicní embolie)

V případě příznaků má být ženě doporučeno, aby vyhledala naléhavou lékařskou péči a informovala lékaře, že užívá CHC.

Symptomy hluboké žilní trombózy (DVT) mohou zahrnovat:

- jednostranný otok nohy a/nebo chodidla nebo otok podél žíly v noze,
- bolest nebo citlivost v noze, která může být pociťována jen ve stoje nebo při chůzi,
- zvýšenou teplotu postižené nohy; zarudnutí nebo změnu barvy kůže nohy.

Symptomy plicní embolie (PE) mohou zahrnovat:

- náhlý nástup nevysvětlitelné dušnosti nebo rychlého dýchání;
- náhlý kašel, který může být spojený s hemoptýzou;
- ostrou bolest na hrudi;
- závažné točení hlavy nebo závrať;
- rychlý nebo nepravidelný srdeční tep.

Některé z těchto symptomů (např. "dušnost" nebo "kašel") jsou nespecifické a mohou být mylně interpretovány jako častější a méně závažné příhody (např. infekce dýchacích cest).

Dalšími známkami cévní okluze mohou být: náhlá bolest, otok nebo světle modré zbarvení končetin.

Pokud k okluzi dojde v oku, symptomy se mohou pohybovat v rozmezí od nebolestivého rozmazaného vidění, které může přejít do ztráty zraku. Někdy se ztráta zraku může objevit téměř okamžitě.

Riziko arteriálního tromboembolismu (ATE)

Epidemiologické studie spojují použití CHC antikoncepce se zvýšeným rizikem arteriálního tromboembolismu (infarkt myokardu) nebo cerebrovaskulární příhody (např. tranzitorní ischemická ataka, cévní mozková příhoda). Arteriální tromboembolické příhody mohou být fatální.

Rizikové faktory ATE

Riziko arteriálních tromboembolických komplikací nebo cerebrovaskulární příhody u uživatelky CHC antikoncepce se zvyšuje u žen s rizikovými faktory (viz tabulka). Drospirenon/ethinylestradiol je kontraindikován, má-li žena jeden závažný nebo více rizikových faktorů ATE, které pro ni představují vysoké riziko arteriální trombózy (viz bod 4.3). Pokud má žena více než jeden rizikový faktor, je možné, že zvýšení rizika je větší než součet jednotlivých faktorů – v tomto případě má být zváženo její celkové riziko. Je-li poměr přínosu a rizik považován za negativní, CHC antikoncepce by neměla být předepisována (viz bod 4.3).

Tabulka: Rizikové faktory ATE

Rizikový faktor	Poznámka
Vyšší věk	Zvláště nad 35 let
Kouření	Ženám má být doporučeno nekouřit, pokud chtějí užívat CHC. Ženám nad 35 let, které pokračují v kouření, má být důrazně doporučeno užívat jinou metodu antikoncepce.
Hypertenze	
Obezita (index tělesné hmotnosti více než 30 kg/m ²)	Riziko se podstatně zvyšuje se zvýšením BMI. Zvláště důležité u žen s dalšími rizikovými faktory.
Pozitivní rodinná anamnéza (arteriální tromboembolismus kdykoli u sourozence nebo rodiče, zvláště v relativně nízkém věku, např. do 50 let věku).	Pokud je suspektní hereditární predispozice, má být žena odeslána k odborníkovi na konzultaci před rozhodnutím o používání jakékoli CHC
Migréna	Zvýšení četnosti nebo závažnosti migrény během užívání CHC (což může být prodromální známka cerebrovaskulární příhody) může být důvodem pro okamžité ukončení užívání
Další onemocnění související s nežádoucími cévními příhodami	Diabetes mellitus, hyperhomocysteinémie, chlopenní srdeční vada a atriální fibrilace,

	dyslipoproteinémie and systémový lupus erythematodes.
--	---

Symptomy ATE

V případě příznaků má být ženě doporučeno, aby vyhledala naléhavou lékařskou péči a informovala lékaře, že užívá CHC.

Symptomy cerebrovaskulární příhody mohou zahrnovat:

- náhlou necitlivost nebo ochablost obličeje, paže nebo nohy, zvláště na jedné straně těla;
- náhlé potíže s chůzí, závrať, ztrátu rovnováhy nebo kordinace;
- náhlou zmatenost, problémy s řečí nebo porozuměním;
- náhlé potíže se zrakem na jednom nebo obou očích;
- náhlou, závažnou nebo dlouhotrvající bolest hlavy neznámé příčiny;
- ztrátu vědomí nebo omdlení bez nebo se záchvatem;

Dočasné symptomy naznačují, že se jedná o tranzitorní ischemickou ataku (TIA).

Symptomy infarktu myokardu (MI) mohou zahrnovat:

- bolest, nepříjemný pocit, tlak, tíseň, pocit stlačení nebo plnosti v hrudi, paži, nebo pod hrudní kostí;
- nepříjemný pocit šířící se do zad, čelisti, hrdla, paže, žaludku;
- pocit plnosti, poruchu trávení nebo dušení;
- pocení, nauzeu, zvracení nebo závrať;
- extrémní slabost, úzkost nebo dušnost;
- rychlý nebo nepravidelný srdeční tep.

- Nádory

V některých epidemiologických studiích bylo hlášeno zvýšené riziko karcinomu děložního hrdla u dlouhodobých uživatelék COC antikoncepce (> 5 let), ale stále pokračují spory o tom, do jaké míry tento výsledek souvisí s dalšími zjištěnými faktory v oblasti sexuálního chování a dalšími faktory, jako je lidský papilomavirus (HPV).

Meta-analýza z 54 epidemiologických studií hovoří o lehce zvýšeném relativním riziku (RR = 1,24) diagnózy karcinomu prsu u žen, které právě užívají COC. Toto zvýšené riziko postupně klesá během 10 let po ukončení užívání COC. Vzhledem k tomu, že je u žen pod 40 let věku karcinoma prsu vzácný, je zvýšení počtu diagnostikovaných případů u současných a dřívějších uživatelék COC malé ve srovnání s celkovým rizikem onemocnění. Tyto studie neposkytují důkaz o příčinném vztahu.

Zjištěný rizikový trend může být způsoben časnější diagnostikou nádoru u uživatelék COC, biologickými účinky COC či kombinací obou faktorů. Karcinom prsu diagnostikovaný u současných nebo minulých uživatelék bývá klinicky méně pokročilý než karcinom u žen, které COC nikdy nežívaly.

Ve vzácných případech byly u uživatelék COC diagnostikovány benigní jaterní tumory, a ještě vzácněji, maligní jaterní tumory. V ojedinělých případech vedly tyto tumory k život ohrožujícímu vnitřnímu krvácení do břicha.

Objeví-li se silná bolest v nadbříšku, zvětšení jater nebo známky nitrobřišního krvácení u ženy užívající COC, je třeba v diferenciální diagnóze vzít v úvahu možnost jaterního tumoru.

Při užívání vyšších dávek COC (50 µg ethinylestradiolu) se snižuje riziko karcinomu endometria a ovarií. Zda toto platí také pro nižší dávky COC, musí být ještě potvrzeno.

- Ostatní stavy

Progestagenní složka v **Maloo 3 mg /0,02 mg Tablety** je antagonistou aldosteronu s draslík šetřícími vlastnostmi. Ve většině případů se neočekává zvýšení hladiny draslíku. V klinické studii však u některých pacientek s mírným nebo středně těžkým poškozením ledvin a současným užíváním draslík šetřících léčivých přípravků došlo během užívání drospirenonu k mírnému, ale signifikantnímu zvýšení hladiny draslíku v séru. Proto se doporučuje kontrolovat hladiny draslíku v séru během prvního cyklu u pacientek přicházejících s renální nedostatečností a předchozí sérovou koncentrací draslíku v horní části referenčního rozsahu, a zvláště pak při současné aplikaci draslík šetřících přípravků. Viz také bod 4.5.

Ženy s hypertriglyceridemií nebo s rodinnou anamnézou hypertriglyceridémie mohou mít při užívání COC antikoncepce vyšší riziko pankreatitidy.

Přestože bylo hlášeno mírné zvýšení krevního tlaku u mnoha žen užívajících COC, klinicky významný vzestup je vzácný. Jen v těchto vzácných případech je okamžité přerušování užívání COC odůvodněno. Pokud během užívání u preexistující hypertenze trvale zvýšené hodnoty krevního tlaku nebo závažný vzestup krevního tlaku nereagují adekvátně na antihypertenzní léčbu, COC je nutno vysadit. Uzná-li lékař za vhodné, COC lze znovu nasadit, jestliže může být dosaženo normotenzních hodnot antihypertenzní léčbou.

Zhoršení nebo první projev následujících stavů byl hlášen v souvislosti s těhotenstvím i užíváním COC, spojitost s COC však nebyla prokázána: žloutenka a/nebo svědění související s cholestázou; žlučové kameny; porfyrie; systémový lupus erythematosus; hemolyticko-uremický syndrom; Sydenhamova chorea; herpes gestationis; ztráta sluchu způsobená otosklerózou.

U žen s vrozeným angioedémem mohou exogenní estrogeny vyvolat nebo exacerbovat symptomy angioedému.

Akutní nebo chronické poruchy jaterní funkce si mohou vynutit ukončení užívání COC antikoncepce až do doby, kdy se markery jaterních funkcí vrátí k normálním hodnotám. Přerušování užívání COC rovněž vyžaduje recidiva cholestatické žloutenky nebo s cholestázou souvisejícího pruritu, které se poprvé objevily v těhotenství nebo během dřívějšího užívání pohlavních steroidů.

Přestože COC mohou mít účinek na periferní inzulínovou rezistenci a toleranci glukózy, neexistují důkazy, že u diabetiček užívajících nízké dávky COC (< 0,05 mg ethinylestradiolu) je nutné změnit terapeutický režim pro diabetes. V každém případě však diabetičky užívající COC musí být pečlivě sledovány, zvláště na začátku jejich užívání.

Depresivní nálada a deprese jsou dobře známé nežádoucí účinky užívání hormonální antikoncepce (viz bod 4.8). Deprese může být těžká a je známým rizikovým faktorem sebevražedného chování a

sebevražd. Ženám je třeba doporučit, aby se v případě změn nálady a příznaků deprese obrátily na svého lékaře, a to včetně období krátce po zahájení léčby.

V souvislosti s užíváním COC bylo hlášeno zhoršení endogenní deprese, epilepsie, Crohnovy choroby a ulcerózní kolitidy.

Občas se může objevit chloasma, zvláště u žen s anamnézou chloasma gravidarum. Ženy se sklony ke chloasmatu by se měly vyvarovat expozici slunci nebo ultrafialovému záření při užívání COC.

Zvýšení hladiny ALT

Během klinických studií u pacientek léčených pro virovou hepatitidu C (HCV) léčivými přípravky obsahujícími ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir s ribavirinem nebo bez ribavirinu, došlo k zvýšení aminotransferázy (ALT) na více než pětinasobek horní hranice normálních hodnot (ULN) výrazně častěji u žen užívajících přípravky obsahující ethinylestradiol, jako je kombinovaná hormonální antikoncepce (CHC) (viz body 4.3 a 4.5).

Lékařské vyšetření / Konzultace

Před zahájením nebo znovu-zahájením Maloo 3 mg /0,02 mg Tablety musí být získána kompletní anamnéza (včetně rodinné anamnézy) a těhotenství musí být vyloučeno. Má být změřen krevní tlak a provedeno klinické vyšetření při zvažování kontraindikací (viz bod 4.3) a varování (viz bod 4.4). Je důležité upozornit ženu na informace o žilní a arteriální trombóze, včetně rizika přípravku Maloo 3 mg /0,02 mg tablety ve srovnání s dalšími typy CHC, symptomech VTE a ATE, známých rizikových faktorech a co dělat v případě podezření na trombózu.

Žena by také měla být poučena, aby si pečlivě přečetla příbalovou informaci pro uživatele a dodržovala uvedené instrukce. Frekvence a povaha vyšetření mají být založeny na stanovených postupech a upraveny podle individuálních potřeb ženy.

Ženy mají být informovány o tom, že hormonální antikoncepce nechrání před infekcí HIV (AIDS) a dalšími pohlavními chorobami.

Snížení účinnosti

Účinnost antikoncepce COC může být snížena např. v případě vynechané aktivní tablety (viz bod 4.2), gastrointestinálních potíží v období užívání aktivních tablet (viz bod 4.2) nebo současného užívání dalších léčivých přípravků (viz bod 4.5).

Snížení kontroly cyklu

U všech COC antikoncepcí může dojít k nepravidelnému krvácení (špinění nebo krvácení), zvláště v prvních měsících užívání. Proto je odůvodněné posoudit jakéhokoli nepravidelné krvácení až po adaptačním intervalu asi tří cyklů.

Pokud nepravidelnost krvácení přetrvává nebo se objeví po předchozích pravidelných cyklech, pak je nutno zvážit nehormonální příčiny a provést adekvátní diagnostické kroky k vyloučení malignit a těhotenství. Ty mohou zahrnovat kyretáž.

U některých žen se krvácení z vysazení nemusí projevit v intervalu užívání placebo tablet. Pokud byla COC antikoncepce užívána podle pokynů popsanych v bodě 4.2, je nepravděpodobné, že by žena byla těhotná. Pokud ovšem nebyla COC antikoncepce užívána podle těchto pokynů před

prvním vynechaným krvácením z vysazení nebo pokud byla vynechána dvě krvácení z vysazení, těhotenství musí být vyloučeno dříve, než je možno s užíváním COC antikoncepce pokračovat.

Pomocné látky

Každá aktivní a placebo tableta obsahuje laktózu. Pacientky se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento léčivý přípravek užívat.

Každá aktivní tableta též obsahuje tartrazin a oranžovou žlut', jenž mohou způsobit alergické reakce.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Poznámka: aby byly zjištěny možné interakce, mají být prostudovány příbalové informace současně užívaných léků.

- **Účinky jiných léčivých přípravků na kombinaci drospirenon/ethinylestradiol**

Interakce se mohou vyskytnout s léky, které indukují jaterní enzymy, což může mít za následek zvýšenou clearance pohlavních hormonů a může vest ke krvácení z průniku a/nebo antikoncepčnímu selhání.

Postup

Enzymová indukce může být pozorován již po několika dnech léčby. Maximální enzymová indukce je obvykle pozorována během několika týdnů. Po ukončení léčby může enzymová indukce přetrvávat po dobu přibližně 4 týdnů.

Krátkodobá léčba

Ženy léčené některým z enzymy indukujících léků mají dočasně používat bariérovou metodu antikoncepce nebo jinou metodu antikoncepce navíc k COC. Bariérová metoda se musí používat po celou dobu léčby souběžně podávaným lékem a dalších 28 dnů po jejím ukončení. Pokud léčba zasáhne do období ukončení užívání aktivních tablet COC ze stávajícího blistru, placebo tablety musí být vyřazeny a ihned má být zahájeno užívání dalšího blistru.

Dlouhodobá léčba

Ženám, které užívají dlouhodobě některou z léčivých látek indukujících jaterní enzymy, je doporučena jiná spolehlivá nehormonální metoda antikoncepce.

Následující interakce byly popsány v literatuře.

Látky zvyšující clearance COC (snižují účinnost COC enzymovou indukcí) např.:

barbituráty, bosentan, karbamazepin, fenytoin, primidon, rifampicin a léčiva na HIV ritonavir, nevirapin a efavirenz a zřejmě také felbamát, griseofulvin, oxkarbazepin, topiramát a přípravky obsahující třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*).

Látky s různými účinky na clearance COC:

Při současném podání s COC mnoho kombinací inhibitorů HIV proteázy a nenukleosidových inhibitorů reverzní transkriptázy, včetně kombinací s inhibitory HCV může zvyšovat nebo snižovat

plasmatické koncentrace estrogenů nebo progestogenů. Účinek těchto změn může být v některých případech významný.

Proto je třeba prostudovat informace o přípravku k současné HIV/HCV léčbě, aby byly identifikovány možné interakce a příslušná doporučení. V případě jakékoli pochybnosti mají ženy užívající inhibitory proteázy nebo nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy používat navíc alternativní bariérové metody kontracepce.

Látky snižující clearance COC (enzymové inhibitory):

Klinický význam potenciálních interakcí s enzymovými inhibitory zůstává neznámý.

Souběžné podávání silných inhibitorů CYP3A4 může zvýšit plasmatickou koncentraci estrogenu nebo progestinu nebo obou hormonů.

Ve studii s opakovanými dávkami kombinace drospirenon (3 mg denně) / ethinylestradiol (0,02 mg denně), souběžné podání silného inhibitoru CYP3A4 ketokonazolu po dobu 10 dní zvýšilo AUC (0-24 hod) drospirenonu a ethinylestradiolu 2,7krát a 1,4krát.

Bylo zjištěno, že etorikoxib v dávkách 60 až 120 mg denně zvyšuje plasmatickou koncentraci ethinylestradiolu 1,4 až 1,6krát, zejména, je-li užíván současně s kombinovanými hormonálními kontraceptivy obsahujícími 0,035 mg ethinylestradiolu.

- **Účinky kombinace drospirenon/ethinylestradiol na jiné léčivé přípravky**

Kombinovaná perorální antikoncepce může ovlivnit metabolismus jiných léčivých látek. Mohou jejich koncentrace v plazmě nebo tkáních buď zvýšit (např. cyklosporin) nebo snížit (např. lamotrigin).

Na základě studií interakcí in vivo na dobrovolnicích, které užívaly omeprazol, simvastatin nebo midazolam jako substrát, se ukázalo, že klinicky významná interakce drospirenonu v dávce 3 mg s metabolismem jiných léčivých látek zprostředkovaným cytochromem P450 je nepravděpodobná.

Klinické údaje ukazují, že ethinylestradiol inhibuje clearance substrátů CYP1A2, což vede k mírnému (např. theofylin) nebo střednímu (např. tizanidin) vzestupu jejich plasmatických koncentrací.

- **Jiné formy interakce**

U pacientek bez renální nedostatečnosti souběžné podávání drospirenonu a inhibitorů ACE nebo NSAID nemělo významný vliv na hladinu sérového draslíku. Nicméně, souběžné užívání drospirenonu/ethinylestradiolu s antagonisty aldosteronu nebo draslík šetřícími diuretiky nebylo studováno. Při uvedené kombinaci léků má být provedeno vyšetření sérového draslíku během prvního cyklu užívání. Viz také bod 4.4.

Farmakodynamické interakce

Současné podávání s léčivými přípravky obsahujícími ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir s ribavirinem nebo bez ribavirinu může zvýšit riziko zvýšení hladiny ALT (viz bod 4.3 a 4.4).

Proto je třeba uživatelky přípravku Maloo před zahájením léčby tímto kombinovaným léčebným režimem převést na alternativní metodu antikoncepce (např. antikoncepci obsahující pouze progestagen nebo nehormonální metody antikoncepce). Přípravek Maloo je možné znovu začít užívat 2 týdny po ukončení léčby tímto kombinovaným léčebným režimem.

• Laboratorní testy

Užívání antikoncepčních steroidů může ovlivnit výsledky některých laboratorních testů, včetně biochemických parametrů jaterních, thyreoidálních, adrenálních a renálních funkcí, plazmatických hladin (vazebných) proteinů, např. transkortinu (CBG) a lipid/lipoproteinové frakce, parametrů sacharidového metabolismu, koagulace a fibrinolýzy. Změny většinou zůstávají v rozmezí normálních laboratorních referenčních hodnot. Drospirenon způsobuje zvýšení plazmatické aktivity reninu a plazmatického aldosteronu svojí mírnou antimineralkortikoidní aktivitou.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Maloo 3 mg /0,02 mg Tablety není indikován během těhotenství.

Pokud je zjištěno těhotenství v průběhu užívání přípravku Maloo 3 mg /0,02 mg Tablety, užívání musí být ihned ukončeno. Rozsáhlé epidemiologické studie neprokázaly zvýšené riziko vrozených vad u dětí narozených ženám, které užívaly COC před otěhotněním, ani teratogenní účinky COC neúmyslně užívaných v časném těhotenství.

Studie na zvířatech prokázaly nežádoucí účinky během těhotenství a kojení (viz bod 5.3). Na základě těchto údajů získaných na zvířatech nelze vyloučit nežádoucí hormonální působení léčivých látek. Všeobecné zkušenosti s užíváním COC během těhotenství však žádné konkrétní nežádoucí účinky u lidí neprokázaly.

Dostupné údaje týkající se užívání drospirenonu/ethinylestradiolu během těhotenství jsou však příliš omezené na to, aby z nich mohly být učiněny závěry o jeho negativních účincích na těhotenství, zdraví plodu nebo novorozence. Prozatím nejsou k dispozici relevantní epidemiologická data.

Zvýšené riziko VTE během poporodního období musí být vzato v úvahu při znovuzahájení užívání přípravku Maloo 3 mg /0,02 mg tablety (viz bod 4.2 a 4.4).

Kojení

Kojení může být kombinovanou perorální antikoncepcí ovlivněno, jelikož může snížit množství mateřského mléka a změnit jeho složení. Užívání kombinované perorální antikoncepce nelze tedy obecně doporučit, dokud matka své dítě zcela nepřevedla na umělou stravu. Malé množství antikoncepčních steroidů a/nebo jejich metabolitů může být při užívání COC vylučováno do mléka. Tato množství mohou mít na dítě vliv.

Fertilita

Maloo 3 mg /0,02 mg Tablety je indikován k prevenci těhotenství. Informace o návratu fertility, viz bod 5.1.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit a používat stroje nebyly provedeny. Žádné účinky na schopnost řídit vozidlo nebo obsluhovat stroje nebyly u uživatelů COC pozorovány.

4.8 Nežádoucí účinky

Nejzávažnější nežádoucí účinky u uživatelů COC antikoncepce, viz také bod 4.4.

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny při užívání drospirenonu/ethinylestradiolu:

Následující tabulka popisuje nežádoucí účinky podle tříd orgánových systémů databáze MedDRA (MedDRA SOCs). Frekvence pocházejí z údajů z klinických hodnocení. K popisu reakcí a souvisejících stavů byly použity nejvhodnější termíny dle MedDRA..

Nežádoucí reakce spojené s užíváním drospirenonu/ethinylestradiolu jako perorální kontracepce nebo k léčbě středně závažného akné vulgaris podle tříd orgánových systémů a terminologie MedDRA.

Třída orgánových systémů	Frekvence nežádoucích účinků			Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
	časté (≥ 1/100 až <1/10)	méně časté (≥ 1/1000 až <1/100)	vzácné (≥ 1/10000 až <1/1000)	
Infekce a infestace			kandidóza	
Poruchy krve a lymfatického systému			anémie, trombocytémie	
Poruchy imunitního systému			alergické reakce	hypersenzitivita
Endokrinní poruchy			endokrinní porucha	
Poruchy metabolismu a výživy			zvýšená chuť k jídlu, anorexie, hyperkalemie, hyponatremie	
Psychiatrické poruchy	emoční labilita	nervozita, somnolence, deprese	anorgasmie, insomnie	
Poruchy nervového systému	bolest hlavy	závat', parestezie	vertigo, třes	
Poruchy oka			suché oko, zánět spojivek, poruchy oka	

--	--	--	--	--

Třída orgánového systému	Frekvence nežádoucích účinků			Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
	časté (≥ 1/100 až <1/10)	méně časté (≥ 1/1000 až <1/100)	vzácné (≥ 1/10000 až <1/1000)	
Srdeční poruchy			tachykardie	
Cévní poruchy		migréna, křečové žíly, hypertenze	flebitida, jiná cévní porucha, epistaxe, synkopa, venózní tromboembolismus (VTE), arteriální tromboembolismus (ATE)	
Gastrointestinální poruchy	nauzea	bolest břicha, zvracení, dyspepsie, nadýmání, gastritida, průjem, flatulence	zvětšené břicho, gastrointestinální poruchy, gastrointestinální plnost, hiátová hernie, orální kandidóza, zácpa, pocit sucha v ústech	
Poruchy jater a žlučových cest			bolesti žlučníku, cholecystitida	
Poruchy kůže a podkožní tkáň		akné, svědění, vyrážka	Chloazma, alopecie, dermatitida, acneiformní dermatitida, suchá kůže, erytema nodosum, hypertrichóza, kožní poruchy, kožní strie, kontaktní dermatitida, fotosenzitivní dermatitida, kožní uzlíky	multiformní erytém
Poruchy svalové a kosterní soustavy a		bolest v zádech, bolest v končetinách, svalové křeče		

pojivové tkáně				
----------------	--	--	--	--

Orgánový systém	Frekvence nežádoucích účinků			Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
	časté (≥ 1/100 až <1/10)	méně časté (≥ 1/1000 až <1/100)	vzácné (≥ 1/10000 až <1/1000)	
Poruchy reprodukčního systému a prsu	bolest v prsou, metroragie*, amenorea	vaginální kandidóza, pánevní bolesti, zvětšení prsou, fibroblastické onemocnění prsu, děložní a vaginální krvácení*, výtok z genitálií, návaly horka, vaginitida, poruchy menstruace, dysmenorea, hypomenorea, menoragie, vaginální suchost, suspektní nález ve stěru podle Papanicolaoua, snížené libido	dyspareunie, vulvovaginitida, postkoitální krvácení, krvácení z vysazení, cysta v prsu, hyperplazie prsu, novotvary prsu, cervikální polyp, atrofie endometria , cysty vaječníku, zvětšení dělohy	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		asténie, zvýšené pocení, edém (generalizovaný edém, periferní edém, edém obličeje)	nepříjemný pocit, malátnost	
Vyšetření		zvýšení hmotnosti	snížení hmotnosti	

*Nepravidelné krvácení obvykle vymizí během další léčby

Popis vybraných nežádoucích účinků

U žen užívajících CHC bylo pozorováno zvýšené riziko arteriálních a žilních trombotických a tromboembolických příhod, včetně infarktu myokardu, cévní mozkové příhody, tranzitorních ischemických atak, žilní trombózy a plicní embolie a je detailněji popsáno v bodě 4.4.

Následující závažné nežádoucí účinky byly hlášeny u žen užívajících COC, které jsou podrobněji uvedeny v bodě 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití:

- žilní tromboembolické poruchy;
- arteriální tromboembolické poruchy;
- hypertenze;
- tumory jater;
- výskyt nebo zhoršení stavů, kde spojitost s COC není jasná: Crohnova choroba, ulcerózní kolitida, epilepsie, myom dělohy, porfyrie, systémový lupus erythematodes, herpes gestationis, Sydenhamova chorea, hemolyticko-uremický syndrom, cholestatická žloutenka;
- chloasma;
- akutní nebo chronické poruchy jaterní funkce mohou vyžadovat přerušování užívání COC až do doby, než se ukazatelé jaterních funkcí vrátí do normálních hodnot.
- U žen s vrozeným angioedémem mohou exogenní estrogeny vyvolat nebo zhoršit symptomy angioedému.

U uživatelek kombinovaných perorálních kontraceptiv (COC) je lehce zvýšena frekvence rakoviny prsu. Protože rakovina prsu je vzácná u žen pod 40 let věku, počet případů navíc je malý ve vztahu k celkovému riziku rakoviny prsu. Kauzální vztah ke kombinovaným perorálním kontraceptivům není znám. Další informace viz body 4.3 a 4.4.

Interakce

Krvácení z průniku a/nebo selhání antikoncepce může být důsledkem interakcí jiných léků (enzymových induktorů) s perorální antikoncepcí (viz bod 4.5).

Hlášení podezřelých nežádoucích účinků:

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

Zatím není žádná zkušenost s předávkováním drospirenonem/ethinylestradiolem. Na základě zkušenosti s ostatní perorální kombinovanou antikoncepcí je možné, že se mohou v případě předávkování aktivními tabletami objevit následující symptomy: nevolnost, zvracení, krvácení z

vysazení. Krvácení z vysazení se může vyskytnout i u mladých dívek před menarché, pokud náhodně užijí léčivý přípravek. Nejsou k dispozici žádná antidota a další léčba by měla být symptomatická.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: hormonální kontraceptiva k systémové aplikaci;
Progestiny a estrogeny, fixní kombinace

ATC kód: G03AA12

Pearl index pro selhání metody: 0,41 (horní hranice 95 % intervalu spolehlivosti: 0,85).
Celkový Pearl index (selhání metody + selhání pacientky): 0,80 (horní hranice 95 % intervalu spolehlivosti: 1,30).

Antikoncepční účinek drospirenonu/ethinylestradiolu je založen na interakci různých faktorů, z nichž za nejdůležitější je považována inhibice ovulace a změny endometria.

Během tři cykly trvající studie sledující inhibici ovulace a porovnávající podávání drospirenonu 3 mg/ ethinylestradiolu 0,020 mg ve 24 denním dávkovacím režimu oproti 21 dennímu dávkovacímu režimu, vykázal 24 denní režim větší potlačení vývoje folikulů. Po úmyslně vyvolaných chybách dávkování během třetího cyklu léčby se u více žen ve 21 denním režimu prokázala ovariální aktivita, včetně zvýšeného rizika ovulace, ve srovnání se ženami užívajícími 24 denní režim. Ovariální aktivita se vrátila na úroveň před léčbou během cyklu po ukončení léčby u 91,8 % žen, které užívaly 24 denní režim.

Přípravek Maloo 3 mg /0,02 mg tablety je kombinovaná perorální antikoncepce s ethinylestradiolem a drospirenonem. V terapeutické dávce má drospirenon také antiandrogenní a slabé antimineralkortikoidní vlastnosti. Nemá estrogení, glukokortikoidní a antiglukokortikoidní aktivitu. Tím má drospirenon farmakologický profil velmi podobný přirozenému hormonu progesteronu.

Z klinických studií se zdá, že slabé antimineralkortikoidní vlastnosti kombinace ethinylestradiol/drospirenon mají za následek slabý antimineralkortikoidní účinek.

Byly provedeny dvě multicentrické, dvojitě zaslepené, randomizované a placebem kontrolované studie ke zhodnocení účinnosti a bezpečnosti kombinace ethinylestradiol/drospirenon u žen s mírným akné vulgaris.

Ve srovnání s placebem ethinylestradiol/drospirenon vykázal po šesti měsících užívání statisticky signifikantní snížení o 15,6 % (49,3 % versus 33,7 %) zánětlivých lézí, o 18,5 % (40,6 % versus 22,1 %) nezápětlivých lézí a o 16,5 % (44,6 % versus 28,1 %) celkového počtu lézí. Navíc bylo vyšší procento pacientek o 11,8 % (18,6 % vs. 6,8 %) s hodnocením "čistá" nebo "téměř čistá" podle Investigator's Static Global Assessment (ISGA) stupnice.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Drospirenon

Absorpce

Perorálně podaný drospirenon je rychle a téměř úplně absorbován. Maximální koncentrace aktivní látky v séru, asi 38 ng/ml, je dosaženo za asi 1-2 hodiny po požití. Biologická dostupnost je mezi 76 a 85%. Současné požití potravy nemá vliv na biologickou dostupnost drospirenonu.

Distribuce

Po perorálním podání se hodnota drospirenonu v séru snižuje s terminálním poločasem 31 hodin. Drospirenon je vázán na sérový albumin a neváže se na pohlavní hormony vázící globulin (SHBG) ani na kortikosteroidyvážící globulin (CBG). Jen 3 – 5 % celkové sérové koncentrace léčivé látky je přítomno ve formě volného steroidu. Zvýšení SHBG vyvolané ethinylestradiolem neovlivňuje vazbu drospirenonu na sérový protein. Průměrný zdánlivý objem distribuce drospirenonu je $3,7 \pm 1,2$ l/kg.

Biotransformace

Po perorálním podání je drospirenon extenzivně metabolizován. Hlavními metabolity v plazmě jsou kyselá forma drospirenonu vzniklá otevřením laktonového kruhu a 4,5-dihydro-drospirenon-3-sulfát, tvořené redukcí a následnou sulfatací. Drospirenon je také předmětem oxidativního metabolismu katalyzovaného CYP3A4.

In vitro má drospirenon schopnost slabě až středně silně inhibovat enzymy CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 a CYP3A4 cytochromu P450.

Eliminace

Rychlost metabolické clearance drospirenonu ze séra je $1,5 \pm 0,2$ ml/min/kg. Drospirenon je vylučován pouze ve stopovém množství v nezměněné formě. Metabolity drospirenonu se vylučují stolicí a močí ve vylučovacím poměru asi 1,2 až 1,4. Poločas vylučování metabolitů močí a stolicí je asi 40 hodin.

Rovnovážný stav

Během cyklu užívání jsou maximální ustálené koncentrace drospirenonu v séru kolem 70 ng/ml dosaženy asi po 8 dnech užívání. Sérové hodnoty drospirenonu se akumulují přibližně faktorem 3 jako důsledek poměru konečného poločasu a dávkovacího intervalu.

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin

Hodnoty drospirenonu v rovnovážném stavu u žen s lehkým poškozením ledvin (clearance kreatininu CL_{Cr} 50-80 mL/min) byly srovnatelné s hodnotami u žen s normální ledvinovou funkcí. Sérové hodnoty drospirenonu byly v průměru o 37 % vyšší u žen s mírným ledvinovým poškozením (CL_{Cr} 30 – 50 mL/min) než u žen s normální ledvinovou funkcí. Užívání drospirenonu bylo také dobře tolerováno ženami s lehkým až mírným postižením ledvin. Užívání drospirenonu nevykázalo žádný klinicky významný vliv na koncentraci draslíku v séru.

Porucha funkce jater

Ve studii s jednou dávkou se perorální clearance (CL/F) snížila asi o 50 % u dobrovolnic se středně závažnou poruchou funkce jater v porovnání s ženami s normální funkcí jater. Pozorované snížení clearance drospirenonu u dobrovolnic se středně závažnou poruchou funkce jater nevedlo k žádnému zřetelnému rozdílu v koncentracích sérového draslíku. Dokonce i za přítomnosti diabetu a současné léčby spironolaktonem (dva faktory, které predisponují pacienta k hyperkalemii) nebyl pozorován vzrůst v koncentraci sérového draslíku nad horní limit normálního rozpětí. Z toho je možno vyvodit, že je drospirenon dobře tolerovaný pacienty s lehkým a mírným poškozením jater (Child-Pugh B).

Etnické skupiny

Nebyly pozorovány žádné klinicky relevantní rozdíly ve farmakokinetice drospirenonu a ethinylestradiolu mezi japonskými a bílými ženami.

• Ethinylestradiol

Absorpce

Po perorálním podání je ethinylestradiol rychle a kompletně vstřebán. Po podání jedné perorální dávky je maximální plazmatické koncentrace 33 pg/ml dosaženo za 1-2 hodiny po podání. Absolutní biologická dostupnost, jenž je výsledkem pre-systémové konjugace a efektu prvního průchodu, činí asi 60 %. Současný příjem potravy redukuje biologickou dostupnost ethinylestradiolu asi u 25 % subjektů, kterým byl podán, zatímco žádná změna nebyla pozorována u ostatních.

Distribuce

Hladiny sérového ethinylestradiolu se snižují ve dvou fázích: terminální dispoziční fáze je pak charakterizována poločasem asi 24 hodin. Ethinylestradiol se váže vysoce, ale nespecificky, na sérový albumin (asi 98,5%) a indukuje vzestup sérových koncentrací SHBG a CBG (kortikoid-vázející protein). Zdánlivý objem distribuce byl určen asi na 5 l/kg.

Biotransformace

Ethinylestradiol podléhá významnému metabolismu prvního průchodu v tenkém střevě a játrech. Ethinylestradiol je primárně metabolizován aromatickou hydroxylací, vzniká však velké množství různých hydroxylovaných a metylovaných metabolitů, které jsou přítomny jako volné metabolity nebo jako konjugáty s glukuronidy a sulfáty. Metabolická clearance ethinylestradiolu je kolem 5 ml/min/kg.

In vitro je ethinylestradiol reverzibilním inhibitorem CYP2C19, CYP1A1 a CYP1A2 a pevně vázaný inhibitor CYP3A4/5, CYP2C8 a CYP2J2.

Eliminace

Ethinylestradiol není vylučován v nezměněné podobě ve významném množství. Metabolity ethinylestradiolu jsou vylučovány v poměru močí a žlučí 4:6. Poločas vylučování metabolitů je asi 1 den.

Rovnovážný stav

Rovnovážného stavu je dosaženo během druhé poloviny léčebného cyklu a sérové hladiny ethinylestradiolu se kumulují faktorem od 2,0 až 2,3.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Účinky drospirenonu a ethinylestradiolu byly u laboratorních zvířat omezeny na ty, které souvisely se známým farmakologickým působením. Zejména studie reprodukční toxicity u zvířat odhalily embryotoxické a fetotoxické účinky, které jsou považovány za druhově specifické. Při expozicích v dávkách vyšších, než jaké jsou přijímány v kombinaci ethinylestradiol/drospirenon byly pozorovány účinky na diferenciaci pohlaví u plodů potkanů, ale nikoliv u opic.

Studie posuzující riziko pro životní prostředí ukázaly, že ethinylestradiol a drospirenon mohou potenciálně představovat riziko pro vodní prostředí (viz bod 6.6).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Světle žluté aktivní tablety obsahují:

monohydrát laktózy

kukuřičný škrob,

povidon,

krospovidon,

magnesium-stearát

Žluť laková LB 737 (složení hlinitý lak tartrazinu E102, hlinitý lak oranžové žluti E110 a hlinitý lak indigokarmínu E132).

Zelené placebo tablety obsahují:

monohydrát laktózy,

žlutý oxid železitý (E 172),

brilantní modř FCF (E 133),

draselnou sůl polakrilinu,

magnesium-stearát

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Jeden blistr obsahuje 24 světle žlutých aktivních tablet a 4 zelené placebo tablety
Tablety jsou baleny v-PVC/PVDC/Al blistrech

Obsah balení:

28 tablet

28 tablet (1 blistr s 28 tabletami)

84 tablet (3 blistry s 28 tabletami)

168 tablet (6 blisterů s 28 tabletami)

Každý blistr je balen samostatně v třívrstevném sáčku.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Tento léčivý přípravek může představovat riziko pro životní prostředí (viz bod 5.3). Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

LITcon Pharma SE, Rohanské nábřeží 678/23, 186 00 Praha 8 - Karlín, Česká republika

8. REGISTRÁČNÍ ČÍSLO

17/009/15-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

15. 7. 2015

10. DATUM REVIZE TEXTU

14. 3. 2019