

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Emie 3 mg/0,03 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 3 mg drospirenonu a 0,03 mg ethinylestradiolu.

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna potahovaná tableta obsahuje 65,14 mg laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

Žluté, kulaté, bikonvexní potahované tablety s vyraženým „EV1“ na jedné straně a hladké na druhé straně. Tablety mají průměr přibližně 6 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 TERAPEUTICKÉ INDIKACE

Perorální antikoncepce

Rozhodnutí předepsat přípravek Emie má zohlednit aktuální rizikové faktory ženy, zejména faktory pro žilní tromboembolismus (VTE), a srovnání rizika VTE u přípravku Emie s jinými kombinovanými hormonálními antikoncepcemi (CHC), viz body 4.3 a 4.4.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Tablety se musí užívat každý den přibližně ve stejnou dobu, v pořadí uvedeném na blistru, v případě potřeby se zapíjejí trochou tekutiny. Užívá se jedna tableta denně po dobu 21 po sobě jdoucích dnů. Každé další balení se začíná užívat po 7denním intervalu bez tablet, během kterého se obvykle objeví krvácení z vysazení. To obvykle začíná 2. až 3. den po užití poslední tablety a nemusí být ukončeno před zahájením užívání dalšího balení.

Zahájení užívání perorální antikoncepce s přípravkem Emie

Žádné předchozí užívání hormonální antikoncepce (v předchozím měsíci)

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

Přechod z kombinované hormonální antikoncepce (kombinované perorální antikoncepce (COC), vaginálního kroužku nebo transdermální náplasti)

Žena má začít užívat přípravek Emie nejlépe v den po užití poslední aktivní tablety (poslední tablety obsahující léčivé látky) předchozího COC, ale nejpozději v den následující po obvyklém intervalu bez tablet nebo po intervalu s placebo tabletami předchozího COC. V případě, že žena používala vaginální kroužek nebo transdermální náplast, má začít užívat přípravek Emie nejlépe v den jejich odstranění, ale nejpozději v den, kdy by měla být provedena další aplikace.

Přechod z metody obsahující pouze progestogen (pilulka obsahující pouze progestogen, injekce, implantát) nebo z nitroděložního tělíska uvolňujícího progestogen (IUS)

Žena může přejít z pilulky obsahující pouze progestogen kdykoli (z implantátu nebo IUS v den jejich vyjmutí, z injekčního tělíska v den, kdy by měla být podána další injekce), ale ve všech těchto případech má být poučena, aby během prvních 7 dnů užívání tablet navíc používala bariérovou antikoncepční metodu.

Po potratu v prvním trimestru

Žena může zahájit užívání okamžitě. V takovém případě nemusí používat další antikoncepční opatření.

Po porodu nebo potratu ve druhém trimestru

Ženám třeba doporučit, aby zahájily užívání mezi 21. až 28. dnem po porodu nebo potratu ve druhém trimestru. Pokud zahájí užívání později, je třeba doporučit, aby během prvních 7 dnů navíc používala bariérovou antikoncepční metodu. Pokud však již předtím došlo k pohlavnímu styku, je třeba před zahájením užívání kombinované orální kontracepce vyloučit těhotenství, nebo musí žena počkat na první menstruaci.

Kojící ženy viz bod 4.6.

Postup při vynechání tablet

Pokud se uživatelka s užitím jakékoli tablety opozdí o méně než 12 hodin, antikoncepční ochrana není snížena. Žena musí tabletu užít hned, jakmile si vzpomene, a další tablety pak užívat v obvyklou dobu.

Pokud se s užitím jakékoli tablety opozdí o více než 12 hodin, antikoncepční ochrana může být snížena. Další opatření se pak mohou řídit následujícími dvěma základními pravidly:

- užívání tablet se nikdy nesmí přerušit na dobu delší než 7 dní
- k dosažení odpovídající suprese hypothalamo-hypofyzo-ovariální osy je zapotřebí 7 dní nepřerušeno užívání tablet.

V souladu s tím lze v každodenní praxi dodržovat následující doporučení:

- 1. týden

Uživatelka musí užít poslední vynechanou tabletu okamžitě, jakmile si vzpomene, i kdyby to znamenalo užít dvou tablet současně. Poté pokračuje v užívání tablet v obvyklou dobu. Navíc má po dobu následujících 7 dnů používat bariérovou metodu, jako je kondom. Pokud v předchozích 7 dnech došlo k pohlavnímu styku, je třeba zvážit možnost těhotenství. Čím více tablet bylo vynecháno a čím blíže byly tyto tablety k pravidelnému intervalu bez tablet, tím vyšší je riziko otěhotnění.

- 2. týden

Uživatelka musí užít poslední vynechanou tabletu okamžitě, jakmile si vzpomene, i kdyby to znamenalo užít dvě tablety současně. Poté pokračuje v užívání tablet v obvyklou dobu. Za předpokladu, že žena užívala tablety správně v 7 dnech předcházejících první vynechané tabletě, není nutné používat další antikoncepční opatření. Pokud však vynechala více než 1 tabletu, je třeba doporučit používat další antikoncepční opatření po dobu 7 dnů.

- 3. týden

Riziko snížené spolehlivosti je bezprostřední kvůli blížícímu se 7dennímu intervalu bez tablet. Úpravou schématu užívání tablet však lze stále zabránit snížené antikoncepční ochraně. Dodržováním kterékoli z následujících dvou možností proto není nutné používat další antikoncepční opatření za předpokladu, že žena v 7 dnech předcházejících první vynechané tabletě užívala všechny tablety správně. Pokud tomu tak není, musí žena zvolit první z následujících dvou možností a používat navíc další antikoncepční opatření i po dobu následujících 7 dnů.

- Uživatelka musí užít poslední vynechanou tabletu okamžitě, jakmile si vzpomene, i kdyby to znamenalo užít dvě tablety současně. Poté pokračuje v užívání tablet v obvyklou dobu. Další blistr musí začít užívat, jakmile je aktuální blistr spotřebován, tj. mezi blistry není žádná přestávka. Je

nepravděpodobné, že by uživatelka měla krvácení z vysazení až do využívání druhého blistru, ale během užívání tablet se může objevit špinění nebo krvácení z průniku.

- Ženě lze také doporučit, aby přerušila užívání tablet ze stávajícího blistru. Poté má mít interval bez užívání tablet až 7 dní, včetně dnů, kdy tablety vynechala, a následně pokračovat s dalším blistrem.

Pokud žena vynechá tablety a následně se u ní během prvního normálního intervalu bez užívání tablet nedostaví krvácení z vysazení, je třeba zvážit možnost těhotenství.

Postup v případě gastrointestinálních potíží

V případě závažných gastrointestinálních potíží (např. zvracení nebo průjem) nemusí být vstřebávání úplné a je třeba přijmout další antikoncepční opatření. Pokud se do 3 – 4 hodin po užití tablety objeví zvracení, je třeba co nejdříve užít novou (náhradní) tabletu. Novou tabletu je třeba užít, pokud možno do 12 hodin od obvyklé doby užívání tablety. Pokud uplyne více než 12 hodin, lze aplikovat postup při vynechání tablet uvedený v bodě 4.2 „Postup při vynechání tablet“. Pokud žena nechce změnit své běžné dávkování tablet, musí užít další tabletu (tablety) z dalšího blistru.

Oddálení krvácení z vysazení

Pro oddálení menstruace musí žena pokračovat v užívání tablet z dalšího blistru přípravku Emie bez přestávky. Prodloužení může trvat tak dlouho, jak si přeje, až do využívání druhého blistru. Během této doby se může objevit krvácení z průniku nebo špinění. Po 7denním intervalu bez užívání tablet pak žena opět pokračuje v pravidelném užívání přípravku Emie.

Chce-li žena posunout menstruaci na jiný den v týdnu, než na který je zvyklá při současném schématu užívání, lze jí doporučit, aby zkrátila nadcházející interval bez užívání tablet o tolik dní, kolik si přeje. Čím kratší bude interval, tím vyšší je riziko, že se u ní nedostaví krvácení z vysazení, ale že bude docházet během užívání z následujícího blistru ke krvácení z průniku a špinění (stejně jako při oddálení menstruace).

Zvláštní skupiny uživatelék

Pediatrická populace

Přípravek Emie je indikován pouze po menarche. Na základě epidemiologických údajů u více než 2 000 dospívajících dívek ve věku do 18 let, nejsou známy údaje, které by naznačovaly, že bezpečnost a účinnost v této mladé věkové skupině jsou odlišné, než jaké jsou známy pro ženy nad 18 let věku.

Starší ženy

Přípravek Emie není indikován po menopauze.

Porucha funkce jater

Přípravek Emie je kontraindikován u žen s těžkým onemocněním jater. Viz také body 4.3 a 5.2.

Porucha funkce ledvin

Přípravek Emie je kontraindikován u žen s těžkou poruchou funkce ledvinou nebo akutním selháním ledvin. Viz také body 4.3 a 5.2.

Způsob podání

Potahované tablety jsou určeny k perorálnímu užití.

Přípravek Emie lze užívat s jídlem nebo bez jídla, v případě potřeby zapít malým množstvím vody.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku (léčivé látky) nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

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

- Přítomnost nebo riziko žilního tromboembolismu (VTE)
 - žilní tromboembolismus – současný VTE (léčený pomocí antikoagulancií) nebo anamnéza VTE (např. hluboká žilní trombóza [DVT] nebo plicní embolie [PE])
 - známá dědičná nebo získaná predispozice pro žilní tromboembolismus, jako je rezistence na APC (včetně faktoru V Leiden), deficit antitrombinu III, deficit proteinu C, deficit proteinu S
 - velký chirurgický výkon s déletrvající imobilizací (viz bod 4.4).
 - vysoké riziko žilního tromboembolismu v důsledku přítomnosti více rizikových faktorů (viz bod 4.4).
- Přítomnost nebo riziko arteriálního tromboembolismu (ATE)
 - arteriální tromboembolismus – současný ATE, anamnéza arteriálního tromboembolismu (např. infarkt myokardu) nebo prodromální stav (např. angina pectoris)
 - cerebrovaskulární onemocnění – současná cévní mozková příhoda, anamnéza cévní mozkové příhody nebo prodromálního stavu (např. tranzitorní ischemická ataka, TIA)
 - známá dědičná nebo získaná predispozice k arteriálnímu tromboembolismu, jako je hyperhomocysteinemie a antifosfolipidové protilátky (antikardiolipinové protilátky, lupus antikoagulans)
 - anamnéza migrény s fokálními neurologickými příznaky
 - vysoké riziko arteriálního tromboembolismu v důsledku vícečetných rizikových faktorů (viz bod 4.4) nebo přítomnosti jednoho závažného rizikového faktoru, jako je: diabetes mellitus s cévními příznaky, těžká hypertenze nebo těžká dyslipoproteinemie.
- Přítomnost nebo anamnéza těžkého onemocnění jater až do navrácení hodnot jaterních funkcí k normálu.
- Těžká renální insuficience nebo akutní selhání ledvin.
- Přítomnost nebo anamnéza jaterních nádorů (benigních nebo maligních).
- Známé nebo suspektní maligní nádory ovlivněné pohlavními steroidy (např. pohlavních orgánů nebo prsů).
- Nediagnostikované vaginální krvácení.

Přípravek Emie je kontraindikován pro současné užívání s léčivými přípravky obsahujícími ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir, léčivými přípravky obsahujícími glekaprevir/pibrentasvir nebo sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (viz bod 4.5).

4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Upozornění

- Pokud je přítomen kterýkoli z níže uvedených stavů nebo rizikových faktorů, je třeba s ženou prodiskutovat vhodnost užívání přípravku Emie.
- V případě zhoršení nebo prvního výskytu jakéhokoli z těchto stavů nebo rizikových faktorů je třeba ženě doporučit, aby kontaktovala svého lékaře, který stanoví, zda má užívání přípravku Emie ukončit.
- V případě podezření na žilní tromboembolismus (VTE) nebo arteriálního tromboembolismu (ATE) nebo v případě jejich potvrzení musí být užívání kombinované hormonální antikoncepce (CHC) ukončeno. V případě zahájení antikoagulační terapie je třeba zahájit vhodnou alternativní antikoncepci z důvodu teratogenity antikoagulační terapie (kumariny).
- Cirkulační poruchy.

Riziko žilního tromboembolismu (VTE)

Užívání jakéhokoli kombinovaného perorálního kontraceptiva zvyšuje riziko žilního tromboembolismu (VTE) ve srovnání s jeho neužíváním. **Přípravky, které obsahují levonorgestrel, norgestimát nebo norethisteron jsou spojovány s nejnižším rizikem VTE. Další přípravky, jako**

je Emie mohou mít až dvakrát vyšší úroveň rizika. Rozhodnutí používat jakýkoli přípravek jiný než ten, který má nejnižší riziko VTE, by mělo být učiněno po diskusi se ženou, aby se zajistilo, že rozumí riziku VTE u přípravku Emie, rozumí, jak její současné rizikové faktory toto riziko ovlivňují a že riziko VTE je nejvyšší v prvním roce užívání léku. Existují také některé důkazy, že riziko je zvýšené, když je CHC opětovně zahájena po přestávce v užívání trvající 4 týdny nebo déle.

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

Odhaduje se¹, že z 10 000 žen, které používají CHC obsahující drospirenon se u 9 až 12 žen vyvine VTE během jednoho roku; v porovnání s přibližně 6² případy u žen, které používají CHC obsahující levonorgestrel.

Tento počet VTE za rok je menší, než počet očekávaný u žen během těhotenství nebo v období po porodu.

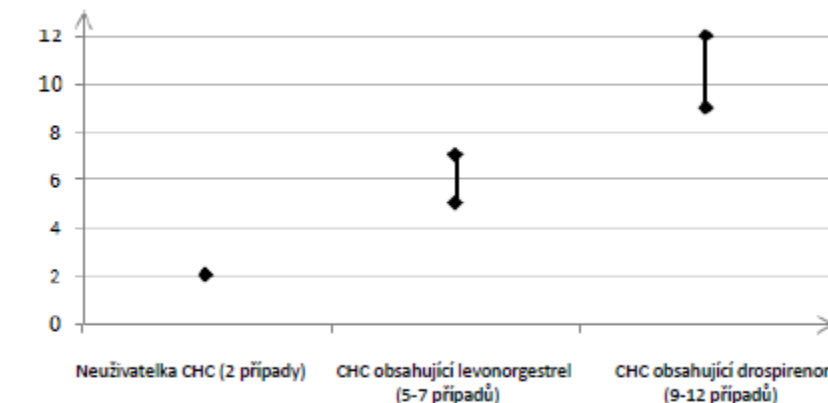
VTE může být fatální v 1-2 % případů.

¹Tyto incidence byly odhadnuty z celkových údajů epidemiologické studie s použitím relativních rizik pro různé přípravky ve srovnání s CHC obsahujícími levonorgestrel.

² Střední bod rozmezí 5-7 na 10 000 WY (žen-roků) na základě relativního rizika pro CHC obsahující levonorgestrel oproti jejímu nepoužívání přibližně 2,3 až 3,6

Počet příhod VTE na 10 000 žen na rok

Počet případů VTE



²Střední bod rozmezí 5-7 na 10 000 WY (žen-roků) na základě relativního rizika pro COC obsahující levonorgestrel oproti jejímu nepoužívání přibližně 2,3 až 3,6

Velmi vzácně byl u uživatelek CHC hlášen výskyt trombózy v dalších cévách, např. v jaterních, mezenterických, renálních nebo retinálních žilách a tepnách.

Rizikové faktory VTE

Riziko žilních tromboembolických komplikací u uživatelek CHC se může podstatně zvyšovat u ženy, která má další rizikové faktory, zvláště pokud je přítomno více rizikových faktorů (viz tabulka níže). Přípravek Emie je kontraindikován, pokud má 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 má být zváženo její celkové

riziko VTE. Pokud je poměr přínosů a rizik považován za negativní, nesmí být CHC předepisována (viz bod 4.3).

Tabulka: Rizikové faktory VTE

Rizikový faktor	Poznámka
Obezita (index tělesné hmotnosti nad 30 kg/m ²)	Při zvýšení BMI se významně zvyšuje riziko. Zvláště důležité je zvážit, zda jsou také přítomny další rizikové faktory.
Prodloužená imobilizace, velký chirurgický výkon, jakýkoli chirurgický výkon na nohách a pánvi, neurochirurgický výkon nebo větší trauma	V těchto situacích je doporučeno ukončit používání/užívání náplasti/pilulky/kroužku (v případě plánovaného chirurgického výkonu minimálně 4 týdny předem) a nezahajovat užívání/používání do dvou týdnů po kompletní remobilizaci. Má se použít další antikoncepční metoda pro zabránění nechtěnému těhotenství. Antitrombotická léčba má být zvážena, pokud přípravek Emie nebyl předem vysazen.
Poznámka: dočasná imobilizace, včetně cestování letadlem >4 hodiny může být také rizikovým faktorem VTE, zvláště u žen s dalšími rizikovými faktory	
Pozitivní rodinná anamnéza (žilní tromboembolismus kdykoli u sourozence nebo rodiče, zvláště v relativně nízkém věku např. do 50 let věku).	Pokud je suspekt ní hereditární predispozice, má být žena před rozhodnutím o používání jakékoli CHC odeslána k odborníkovi na konzultaci.
Další onemocnění související s VTE	Zhoubné onemocnění, systémový lupus erythematodes, 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 zváženo (pro informaci o „Těhotenství a kojení“ viz bod 4.6).

Příznaky VTE (hluboká žilní trombóza a plicní embolie)

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

Příznaky hluboké žilní trombózy (DVT) mohou zahrnovat:

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

Příznaky plicní embolie (PE) mohou zahrnovat:

- náhlý nástup nevysvětlitelné dušnosti nebo rychlého dýchání;
- náhlý kašel, který může být spojený s hemoptýzou;
- ostrou bolest na hrudi;

- těžké točení hlavy nebo závratě;
- rychlý nebo nepravidelný srdeční tep.

Některé z těchto příznaků (např. „dušnost“, „kašel“) nejsou specifické a mohou být nesprávně interpretovány jako častější nebo méně závažné příhody (např. infekce dýchacího traktu). Dalšími známkami cévní okluze mohou být: náhlá bolest, otok a světle modré zbarvení končetin. Pokud nastane okluze v oku, mohou se příznaky pohybovat od nebolestivého rozmazaného vidění, které může přejít do ztráty zraku. Někdy může nastat ztráta zraku téměř okamžitě.

Riziko arteriálního tromboembolismu (ATE)

Epidemiologické studie spojovaly používání CHC 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 uživatelů CHC se zvyšuje u žen s rizikovými faktory (viz tabulka níže). Přípravek Emie je kontraindikován, pokud má žena jeden závažný rizikový faktor nebo více rizikových faktorů ATE, které pro ni představují riziko arteriální 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 má být zváženo její celkové riziko. Pokud je poměr přínosů a rizik považován za negativní, nesmí být CHC předepisována (viz bod 4.3).

Tabulka: Rizikové faktory ATE

Rizikový faktor	Poznámka
Vyšší věk	Zvláště nad 35 let
Kouření	Ženě má být doporučeno, aby nekouřila, pokud chce používat CHC. Ženám ve věku nad 35 let, které dále kouří, má být důrazně doporučeno, aby používaly jinou metodu antikoncepce.
Hypertenze	
Obezita (index tělesné hmotnosti nad 30 kg/m ²)	Při zvýšení BMI se významně zvyšuje riziko. 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 frekvence nebo závažnosti migrény během používání CHC (což může být prodromální známka cévní mozkové příhody) může být důvodem okamžitého ukončení léčby
Další onemocnění související s nežádoucími cévními příhodami	Diabetes mellitus, hyperhomocysteinemie, chlopenní srdeční vada a fibrilace síní, dyslipoproteinemie a systémový lupus erythematosus.

Příznaky ATE

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

Příznaky cévní mozkové příhody mohou zahrnovat:

- náhlou necitlivost nebo slabost obličeje, paže nebo nohy, zvláště na jedné straně těla;
- náhlé potíže s chůzí, závratě, ztrátu rovnováhy nebo koordinace;
- náhlou zmatenost, problémy s řečí nebo porozuměním;
- náhlé potíže se zrakem na jednom nebo obou očích;

- náhlou, závažnou nebo prodlouženou bolest hlavy neznámé příčiny;
- ztrátu vědomí nebo omdlení s nebo bez záchvatu.

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

Příznaky infarktu myokardu (IM) mohou zahrnovat:

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

Nádory

V některých epidemiologických studiích bylo uvedeno zvýšené riziko karcinomu děložního hrdla při dlouhodobém užívání COC (déle než 5 let), ale stále pokračují spory o tom, do jaké míry lze tento výsledek vztahovat k dalším zjištěným faktorům týkajících se sexuálního chování a dalších faktorů jako například lidského papilloma viru (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 karcinom prsu je vzácný u žen do 40 let, zvýšení počtu diagnostikovaných karcinomů prsu u současných a dřívějších uživatelek COC je malé ve vztahu k celkovému riziku karcinomu prsu. Tyto studie neposkytují důkaz kauzality. Příčinou pozorovaného zvýšení rizika karcinomu prsu u uživatelek COC může být časnější diagnóza, biologický účinek COC nebo kombinace obojího. Karcinom prsu diagnostikovaný u současných nebo minulých uživatelek bývá klinicky méně pokročilý než u žen, které COC nikdy neužívaly.

V ojedinělých případech byly u uživatelek COC diagnostikovány benigní jaterní tumory a ještě vzácněji maligní jaterní tumory. Vzácně byly tyto tumory příčinou život ohrožujícího nitrobršního krvácení. Objeví-li se silná bolest v nadbršku, zvětšení jater nebo známky nitrobršního krvácení u ženy užívající COC, je třeba v diferenciální diagnóze vzít v úvahu možnost hepatálního tumoru.

S užíváním COC s vyšší dávkou estrogenů (50 μ g ethinylestradiolu) se snižuje riziko výskytu karcinomu endometria a ovaríí. Prozatím není jasné, zda toto platí také pro COC s nižšími dávkami estrogenů.

Ostatní stavy

Progestagenní složka přípravku Emie je antagonistou aldosteronu s draslík šetřícími vlastnostmi. Ve většině případů se neočekává zvýšení hladiny draslíku. V klinické studii však u některých pacientek s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin a současným užíváním draslík šetřících léčivých přípravků došlo během užívání drospirenonu k mírnému, ale ne signifikantnímu zvýšení hladiny draslíku v séru. Proto se doporučuje kontrolovat sérové koncentrace draslíku během prvního užívacího cyklu u pacientek s renální insuficiencí, a tam kde je předchozí sérová koncentrací draslíku v horní části referenčního rozsahu, a zvláště pak při současné aplikaci draslík šetřících přípravků. Viz také bod 4.5.

Ženy s projevem či rodinou anamnézou hypertriacylglycerolemie mohou mít při užívání COC zvýšené riziko pankreatitidy.

Přestože bylo u řady žen užívajících COC hlášeno mírné zvýšení krevního tlaku, klinicky významný vzestup krevního tlaku je vzácný. Pouze v těchto vzácných případech je odůvodněno okamžité vysazení COC. Pokud se při použití COC u již dříve existující hypertenze objeví konstantně zvýšené hodnoty nebo významný vzestup krevního tlaku, které neodpovídají na antihypertenzní léčbu, COC je nutno vysadit. Uzná-li lékař za vhodné, COC lze opět nasadit, jestliže lze antihypertenzní terapií dosáhnout normálních hodnot krevního tlaku.

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 hereditárním angioedémem mohou exogenní estrogeny vyvolat nebo zhoršit příznaky angioedému.

Přerušení užívání COC může být nevyhnutelné při akutních a chronických poruchách jaterních funkcí na dobu, než se markery jaterních funkcí vrátí k normálním hodnotám. Přerušování užívání COC rovněž vyžaduje recidiva cholestatické žloutenky, která se poprvé objevila v těhotenství nebo během dřívějšího užívání pohlavních steroidů.

Přestože COC mohou mít vliv na periferní rezistenci na inzulin a na glukózovou toleranci, neexistuje důkaz, že u diabetiček užívajících nízkodávkovaná kombinovaná perorální kontraceptiva (obsahujících < 0,05 mg ethinystradiolu) je nutné změnit terapeutický režim pro diabetes. V každém případě však diabetičky užívající COC musí být pečlivě sledovány, zejména v rané fázi užívání COC.

V průběhu užívání COC bylo zaznamenáno zhoršení endogenní deprese, epilepsie, Crohnovy choroby a ulcerózní kolitidy.

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.

Někdy se může objevit chloasma a to zvláště u žen, které mají v anamnéze chloasma gravidarum. Ženy, které mají dispozici ke vzniku chloasmat, se mají během užívání COC vyhnout slunění a expozici ultrafialového záření.

Lékařské vyšetření/konzultace

Před dalším zahájením léčby přípravkem Emie má být získána kompletní anamnéza (včetně rodinné anamnézy) a musí být vyloučeno těhotenství. Je třeba změřit krevní tlak a provést tělesné vyšetření při zvážení kontraindikací (viz bod 4.3) a upozornění (viz bod 4.4). Je důležité, aby byla žena upozorněna na informace o žilní a arteriální trombóze, včetně rizika přípravku Emie v porovnání s dalšími typy CHC, na příznaky VTE a ATE, známé rizikové faktory a co má dělat v případě podezření na trombózu.

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

Ženy mají být informovány, že hormonální antikoncepce nechrání před infekcí virem HIV (AIDS) a dalšími sexuálně přenosnými chorobami.

Snížení účinnosti

Účinnost COC může být snížena například při vynechání tablety (bod 4.2), v případě gastrointestinálních poruch (bod 4.2), nebo při současném užívání dalších léků (bod 4.5).

Snížení kontroly cyklu

Při užívání kteréhokoli COC se může objevit nepravidelné krvácení (špinění nebo krvácení z průniku) a to především během prvních měsíců užívání. Z toho důvodu má hledání příčiny nepravidelného krvácení smysl až po adaptačním intervalu přibližně tří cyklů.

Pokud nepravidelné krvácení pokračuje nebo se objeví po období pravidelných cyklů, pak je třeba uvážit možnost nehormonální příčiny a provést odpovídající diagnostické kroky k vyloučení malignity nebo těhotenství. Mohou zahrnovat i kyretáž.

U některých žen nemusí dojít během intervalu bez užívání tablet ke krvácení z vysazení. Je-li COC užíváno podle pokynů popsaných v bodě 4.2, je nepravděpodobné, že je žena těhotná. Pokud však COC nebylo užíváno před prvním vynechaným krvácením pravidelně nebo nedošlo-li ke krvácení z vysazení dvakrát, je třeba před dalším užíváním COC vyloučit těhotenství.

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje laktózu. Pacientky se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným deficitem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy tento léčivý přípravek nemají užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Poznámka: Pro identifikaci potenciálních interakcí je třeba prostudovat informace o předepisování souběžně užívaných léků.

Účinky jiných léčivých přípravků na přípravek Emie

Interakce se mohou vyskytnout s léky, které indukují mikrozomální enzymy, což může vést ke zvýšené clearance pohlavních hormonů a může vést ke krvácení z průniku a/nebo k selhání antikoncepce.

Léčba

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

Krátkodobá léčba

Ženy léčené léky indukujícími enzymy mají dočasně používat bariérovou metodu nebo jinou metodu antikoncepce kromě kombinované perorální antikoncepce. Bariérová metoda musí být používána po celou dobu souběžné léčby a dalších 28 dní po jejím ukončení. Pokud léčba trvá i po skončení užívání tablet z balení kombinované perorální antikoncepce (COC), další balení COC má být zahájeno ihned po předchozím balení bez obvyklé přestávky v užívání tablet.

Dlouhodobá léčba

U žen dlouhodobě léčených léčivými látkami indukujícími jaterní enzymy se doporučuje používat jinou spolehlivou nehormonální metodu antikoncepce.

V literatuře byly popsány následující interakce:

- Látky zvyšující clearance kombinovaných perorálních kontraceptiv (COC) (snižují účinnost COC v důsledku enzymové indukce), např.:

Barbituráty, bosentan, karbamazepin, fenytoin, primidon, rifampicin a léky proti HIV ritonavir, nevirapin a efavirenz a pravděpodobně také felbamát, griseofulvin, oxkarbazepin, topiramát a přípravky obsahující rostlinný přípravek třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*).

- Látky s proměnlivými účinky na clearance COC:

Při současném podávání s COC může mnoho kombinací inhibitorů HIV proteázy a nenukleosidových inhibitorů reverzní transkriptázy, včetně kombinací s inhibitory HCV, zvýšit nebo snížit plazmatické koncentrace estrogenu nebo progestinů. Účinek těchto změn může být v některých případech klinicky významný.

Proto je třeba prostudovat informace o souběžně podávaných léků proti HIV/HCV, aby byly identifikovány potenciální interakce a veškerá související doporučení. V případě jakýchkoli

pochybností, ženy léčené inhibitory proteázy nebo nenukleosidovými inhibitory reverzní transkriptázy mají navíc používat další bariérovou antikoncepční metodu.

- Látky snižující clearance kombinovaných perorálních kontraceptiv (enzymové inhibitory):
Klinický význam potenciálních interakcí s inhibitory enzymů zůstává neznámý.

Souběžné podávání silných inhibitorů CYP3A4 může zvýšit plazmatické koncentrace estrogenu nebo progestinu, případně obou.

Ve studii s opakovaným podáváním kombinace drospirenon (3 mg denně)/ethinylestradiol (0,02 mg denně) zvýšilo současné podávání silného inhibitoru CYP3A4 ketokonazolu po dobu 10 dnů AUC_{0-24h} drospirenonu a ethinylestradiolu 2,7krát, respektive 1,4krát.

Bylo prokázáno, že dávky etorikoxibu 60 až 120 mg/den zvyšují plazmatické koncentrace ethinylestradiolu 1,4krát až 1,6krát, pokud jsou užívány současně s kombinovanou hormonální antikoncepcí obsahující 0,035 mg ethinylestradiolu.

Účinky přípravku Emie na jiné léčivé přípravky

COC mohou ovlivnit metabolismus některých dalších léčivých látek. Mohou jejich plazmatické a tkáňové koncentrace buď zvyšovat (např. cyklosporinu), nebo snižovat (např. lamotriginu).

Na základě interakčních studií *in vivo* s dobrovolnicemi užívajícími omeprazol, simvastatin nebo midazolam jako markerový substrát je klinicky relevantní interakce drospirenonu v dávkách 3 mg s metabolismem jiných léčivých látek zprostředkovaným cytochromem P450 nepravděpodobná.

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

Farmakodynamické interakce

Během klinických studií u pacientek léčených pro infekci virem hepatitidy C (HCV) léčivými přípravky obsahujícími ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir s ribavirinem nebo bez něj došlo k zvýšení aminotransferázy (ALT) na více než na 5násobek horní hranice normálních hodnot (ULN) výrazně častěji u žen užívajících léčivé přípravky obsahující ethinylestradiol, jako jsou kombinovaná hormonální kontraceptiva (CHC). Kromě toho bylo u pacientek léčených glekaprevirem/pibrentasvirem nebo sofosbuvirem/velpatasvirem/voxilaprevirem pozorováno zvýšení ALT u žen užívajících léčivé přípravky obsahující ethinylestradiol, jako je CHC (viz bod 4.3).

Proto musí uživatelky přípravku Emie před zahájením léčby těmito kombinovanými léčebnými režimy přejít na alternativní metodu antikoncepce (např. antikoncepci obsahující pouze progestagen nebo nehormonální metody). Léčbu ethinylestradiolem/drospirenonem lze znovu zahájit 2 týdny po ukončení léčby těmito kombinovanými léčebnými režimy.

U pacientek bez renální insuficience neprokázalo současné užívání drospirenonu a ACE inhibitorů nebo NSAID významný vliv na hladinu draslíku v séru. Nicméně současné užívání ethinylestradiolu/drospirenonu s antagonisty aldosteronu nebo draslík šetřícími diuretiky nebylo studováno. V tomto případě by měl být draslík v séru testován během prvního léčebného cyklu. Viz také bod 4.4.

Laboratorní vyšetření

Užívání antikoncepčních steroidů může ovlivnit výsledky některých laboratorních testů, včetně biochemických parametrů jaterních, thyreoinálních, adrenálních a renálních funkcí, plazmatických hladin proteinů (vazebných), např. globulinu vázajícího kortikosteroidy a lipidových/lipoproteinových frakcí, parametrů metabolismu sacharidů a parametrů koagulace a fibrinolýzy. Změny obecně zůstávají v rozmezí normálních laboratorních hodnot. Drospirenon způsobuje zvýšení plazmatické aktivity reninu a plazmatického aldosteronu v důsledku jeho mírné antimineralokortikoidní aktivity.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Přípravek Emie není indikován během těhotenství.

Pokud dojde k otěhotnění během užívání přípravku Emie, další užívání musí být ukončeno. Rozsáhlé epidemiologické studie však neodhalily zvýšené riziko vrozených vad u dětí narozených ženám, které užívaly kombinovaná perorální kontraceptiva (COC) před otěhotněním, ani teratogenní účinek, pokud byla COC neúmyslně užívána během těhotenství.

Studie na zvířatech prokázaly nežádoucí účinky během těhotenství a v období kojení (viz bod 5.3). Na základě těchto údajů ze studií na zvířatech nelze vyloučit nežádoucí účinky způsobené hormonálním působením léčivých látek. Obecné zkušenosti s COC během těhotenství však neprokázaly žádné důkazy o skutečném nežádoucím účinku na člověka.

Dostupné údaje týkající se užívání ethinylestradiolu/drospirenonu během těhotenství jsou příliš omezené na to, aby bylo možné učinit závěry o negativních účincích přípravku Emie na těhotenství, zdraví plodu nebo novorozence. Dosud nejsou k dispozici žádné relevantní epidemiologické údaje.

Při opětovném zahájení užívání přípravku Emie je třeba vzít v úvahu zvýšené riziko žilního tromboembolismu (VTE) v poporodním období (viz body 4.2 a 4.4).

Kojení

Kombinovaná perorální kontraceptiva (COC) mohou ovlivnit kojení, protože mohou snižovat množství a měnit složení mateřského mléka. Užívání COC se proto obecně nedoporučuje, dokud kojící matka zcela neodstaví své dítě. Během užívání COC se může do mléka vylučovat malé množství antikoncepčních steroidů a/nebo jejich metabolitů. Toto množství může ovlivnit dítě.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nebyly provedeny žádné studie o účincích na schopnost řídit a obsluhovat stroje. U uživatelů COC nebyly pozorovány žádné účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Nejzávažnější nežádoucí účinky spojené s užíváním COC viz také bod 4.4.

Během užívání přípravku Emie byly hlášeny následující nežádoucí účinky:

Třída orgánových systémů (MedDRA)	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$)	Vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$)	Není známo
Poruchy imunitního systému			hypersenzitivita, astma	exacerbace příznaků dědičného a získaného angioedému
Psychiatrické poruchy	depresivní nálada	zvýšení libida, snížení libida		
Poruchy nervového systému	bolest hlavy			
Poruchy ucha a labyrintu			hypakusie	

Cévní poruchy	migréna	hypertenze, hypotenze	žilní tromboembolismus (VTE), arteriální tromboembolismus (ATE)	
Gastrointestinální poruchy	nauzea	zvracení, průjem		
Poruchy kůže a podkožní tkáně		akné, ekzém, pruritus, alopecie	erythema nodosum, erythema multiforme	
Poruchy reprodukčního systému a prsu	poruchy menstruačního cyklu, krvácení mimo cyklus, bolest prsů, napětí prsů, vaginální výtok, vulvovaginální kandidóza	hypertrofie prsů, vaginální infekce	sekrece z prsů	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		retence tekutin, zvýšení tělesné hmotnosti, snížení tělesné hmotnosti		

Popis vybraných nežádoucích účinků

U žen užívajících kombinovanou hormonální antikoncepci (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, které jsou podrobněji popsány v bodě 4.4.

U žen užívajících kombinovanou hormonální antikoncepci (CHC) byly hlášeny následující závažné nežádoucí účinky, které jsou popsány v bodě 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití:

- Venózní tromboembolické poruchy;
- Arteriální tromboembolické poruchy;
- Hypertenze;
- Tumory jater;
- Výskyt nebo zhoršení stavů, u kterých není souvislost s užíváním COC jednoznačná: Crohnova choroba, ulcerózní kolitida, epilepsie, děložní myom, porfyrie, systémový lupus erythematodes, gestační herpes, Sydenhamova chorea, hemolyticko-uremický syndrom, cholestatická žloutenka;
- Chloasma;
- Akutní nebo chronické poruchy funkce jater mohou vyžadovat přerušení užívání COC, dokud se hodnoty ukazatelů jaterní funkce nevrátí k normálu.
- U žen s hereditárním angioedémem mohou exogenní estrogény vyvolat nebo zhoršit příznaky angioedému.

U uživatelů kombinované hormonální antikoncepce (COC) je velmi mírně zvýšená frekvence diagnózy karcinomu prsu. Protože karcinom prsu je u žen mladších 40 let vzácný, počet případů navíc je malý ve vztahu k celkovému riziku karcinomu prsu. Příčinná souvislost s užíváním COC není známa. Další informace viz body 4.3 a 4.4.

Interakce

Krvácení z průniku a/nebo selhání antikoncepce mohou být důsledkem interakcí jiných léků (induktorů enzymů) s perorálními kontraceptivy (viz bod 4.5).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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 prostřednictvím webového formuláře sukl.gov.cz/nezadouciucinky

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 49/48

100 00 Praha 10

e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

S předávkováním ethinylestradiolem/drospirenem dosud neexistují žádné zkušenosti. Na základě obecných zkušeností s kombinovanou perorální antikoncepcí se v tomto případě mohou vyskytnout následující příznaky: nauzea, zvracení a krvácení z vysazení. Krvácení z vysazení se může objevit i u dívek před menarchou, pokud lék omylem užijí. Neexistují žádná antidota a další léčba má být symptomatická.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Progestogeny a estrogeny, fixní kombinace, ATC kód: G03AA12

Kontracepční účinek přípravku Emie je založen na interakci různých faktorů, z nichž nejdůležitější jsou inhibice ovulace a změny v endometriu.

Emie je kombinované perorální kontraceptivum obsahující ethinylestradiol a progestogen drospirenon. V terapeutické dávce má drospirenon také antiandrogenní a mírné antimineralokortikoidní vlastnosti. Nemá žádnou estrogení, glukokortikoidní ani antiglukokortikoidní aktivitu. Tím má drospirenon farmakologický profil výrazně podobný přirozenému hormonu progesteronu.

Z klinických studií vyplynulo, že mírné antimineralokortikoidní vlastnosti ethinylestradiolu/drospirenonu mají za následek jeho mírný antimineralokortikoidní účinek.

5.2. Farmakokinetické vlastnosti

Drospirenon

Absorpce

Perorálně podaný drospirenon se rychle a téměř úplně vstřebává. Maximální koncentrace léčivé látky v séru, přibližně 38 ng/ml, je dosaženo přibližně za 1–2 hodiny po jednorázovém požití. Biologická dostupnost je mezi 76 a 85 %. Současné požití jídla nemá vliv na biologickou dostupnost drospirenonu.

Distribuce

Po perorálním podání hladiny drospirenonu v séru klesají s konečným poločasem rozpadu 31 hodin. Drospirenon se váže na sérový albumin a neváže se na globulin vázající pohlavní hormony (SHBG) ani na globulin vázající kortikoidy (CBG). Pouze 3 – 5 % celkové sérové koncentrace léčivé látky je přítomno jako volný steroid. Zvýšení SHBG vyvolané ethinylestradiolem neovlivňuje vazbu drospirenonu na sérové proteiny. Průměrný zdánlivý distribuční objem drospirenonu je $3,7 \pm 1,2$ l/kg.

Biotransformace

Drospirenon je po perorálním podání extenzivně metabolizován. Hlavními metabolity v plazmě jsou kyselá forma drospirenonu, která vzniká otevřením laktonového kruhu, a 4,5-dihydrodrospirenon-3-sulfát, který vzniká redukcí a následnou sulfatací. Drospirenon také podléhá oxidačnímu metabolismu katalyzovanému CYP3A4.

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

Eliminace

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

Rovnovážný stav

Během léčebného cyklu je maximální koncentrace drospirenonu v rovnovážném stavu přibližně 70 ng/ml dosaženo po přibližně 8 dnech léčby. Hladiny drospirenonu v séru se v důsledku poměru terminálního poločasu a dávkovacího intervalu akumulovaly přibližně trojnásobně.

Zvláštní skupiny pacientek

Porucha funkce jater

Sérové hladiny drospirenonu v rovnovážném stavu u žen s lehkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu CL_{cr} 50–80 ml/min) byly srovnatelné s hladinami u žen s normální funkcí ledvin. Sérové hladiny drospirenonu byly v průměru o 37 % vyšší u žen se středně těžkou poruchou funkce ledvin (CL_{cr} 30–50 ml/min) ve srovnání s ženami s normální funkcí ledvin. Léčba drospirenonem byla také dobře snášena ženami s lehkou a středně těžkou poruchou funkce ledvin. Léčba drospirenonem neprokázala žádný klinický významný vliv na koncentraci draslíku v séru.

Porucha funkce ledvin

Ve studii s jednorázovou dávkou byla perorální clearance (CL/F) snížena přibližně o 50 % u dobrovolnic se středně těžkou poruchou funkce jater ve srovnání s dobrovolnicemi s normální funkcí jater. Pozorovaný pokles clearance drospirenonu u dobrovolnic se středně těžkou poruchou funkce jater se neprojevil jako patrný rozdíl koncentrací draslíku v séru těchto dvou skupin dobrovolnic. Ani při přítomnosti diabetu a souběžné léčby spironolaktonem (dva faktory, které mohou predisponovat pacientku k hyperkalemii) nebylo pozorováno zvýšení koncentrace draslíku v séru nad horní hranici normálního rozmezí. Lze konstatovat, že drospirenon je dobře snášen pacientkami s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater (třída B dle Childa-Pugha).

Etnické skupiny

Nebyly pozorovány žádné klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice drospirenonu nebo ethinylestradiolu mezi japonskými a bělošskými ženami.

Ethinylestradiol

Absorpce

Ethinylestradiol se po požití rychle a kompletně vstřebává. Po podání 30 mikrogramů je maximální plazmatické koncentrace 100 pg/ml dosaženo 1–2 hodiny po požití. Ethinylestradiol podléhá rozsáhlému efektu prvního průchodu, který vykazuje velkou interindividuální variabilitu. Absolutní biologická dostupnost je přibližně 45 %.

Distribuce

Ethinylestradiol má zdánlivý distribuční objem 5 l/kg a váže se asi z 98 % na plazmatické bílkoviny. Ethinylestradiol indukuje jaterní syntézu SHBG a CBG. Během léčby 30 mikrogramy ethinylestradiolu stoupají plazmatické koncentrace SHBG ze 70 na přibližně 350 nmol/l. Ethinylestradiol v malém množství přechází do mateřského mléka (0,02 % dávky).

Biotransformace

Ethinylestradiol podléhá významnému metabolismu prvního průchodu střevem a játry.

Ethinylestradiol je primárně metabolizován aromatickou hydroxylací, ale vzniká široká škála hydroxylovaných a methylovaných metabolitů, které jsou přítomny jako volné metabolity a jako konjugáty s glukuronidy a sulfáty. Rychlost metabolické clearance ethinylestradiolu je přibližně 5 ml/min/kg.

In vitro je ethinylestradiol reverzibilním inhibitorem CYP2C19, CYP1A1 a CYP1A2 a také inhibitorem CYP3A4/5, CYP2C8 a CYP2J2 založeným na mechanismu účinku.

Eliminace

Ethinylestradiol není ve významném množství vylučován v nezměněné formě. Metabolity ethinylestradiolu jsou vylučovány močí a žlučí v poměru 4:6. Poločas vylučování metabolitů je přibližně 1 den. Eliminační poločas je 20 hodin.

Rovnovážný stav

Rovnovážného stavu je dosaženo během druhé poloviny léčebného cyklu a sérové hladiny ethinylestradiolu se akumuluji faktorem přibližně 1,4 až 2,1.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

U laboratorních zvířat byly účinky drospirenonu a ethinylestradiolu omezeny na účinky spojené s jejich známým farmakologickým působením. Zejména studie reprodukční toxicity odhalily embryotoxické a fetotoxické účinky u zvířat, které jsou považovány za druhově specifické. Při expozicích překračujících expozice u uživatelů ethinylestradiolu/drospirenonu byly pozorovány účinky na diferenciaci pohlaví u plodů potkanů, nikoli však u opic.

Hodnocení rizik pro životní prostředí (ERA)

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

monohydrát laktózy
předbobtnalý kukuřičný škrob
povidon K 30
magnesium-stearát (E 470b)
kukuřičný škrob

Potahová vrstva:

hypromelosa 2910
makrogol 400
mastek (E 553b)
oxid titaničitý (E 171)
žlutý oxid železitý (E 172)

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

Krabička s trojitým laminovaným hliníkovým sáčkem obsahujícím jeden PVC/PVdC/Al blistr s 21 potahovanými tabletami a 1g sáček se silikagelem jako vysoušedlem.

Velikosti balení:

1 x 21 potahovaných tablet

3 x 21 potahovaných tablet

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

HEATON k.s.

Na Pankráci 332/14

140 00 Praha 4

Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

17/567/25-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

19. 5. 2026

10. DATUM REVIZE TEXTU

19. 5. 2026