

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Zlynda 4 mg filmom obalené tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

*Biele aktívne filmom obalené tablety:*

Každá tableta obsahuje 4 mg drospirenónu.

*Zelené placebo (neaktívne) filmom obalené tablety:*

Tableta neobsahuje liečivá.

#### Pomocná látka so známym účinkom

Každá biela aktívna filmom obalená tableta obsahuje 17,5 mg laktózy.

Každá zelená placebo filmom obalená tableta obsahuje 52,7 mg laktózy (ako monohydrát).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Aktívna tableta je biela okrúhla tableta s písmenami “E” a “D” na protiľahlých stranách s priemerom 5 mm.

Placebo tableta je zelená okrúhla tableta s písmenom “E” a číslom “4” na protiľahlých stranách s priemerom 5 mm.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Perorálna antikoncepcia.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

##### **Ako užívať Zlyndu**

Jedna tableta sa má užívať denne, počas 28 po sebe nasledujúcich dní, jedna biela aktívna tableta sa užíva denne počas prvých 24 dní a jedna zelená neaktívna tableta sa užíva denne počas nasledujúcich 4 dní. Tablety sa musia užívať každý deň približne v rovnakom čase, takže interval medzi dvoma tabletami je vždy 24 hodín. Tablety sa majú užívať v poradí uvedenom na blistrovom balení. K dispozícii sú samolepky, ktoré označujú 7 dní v týždni. Žena si má vybrať nálepku, ktorá začína dňom, keď začne užívať tablety a nalepí ju na blister.

Prvá tableta sa má užívať v prvý deň menštruačného krvácania. Potom je užívanie tabliet kontinuálne. Nasledujúce balenie sa začne ihneď po dokončení predchádzajúcej dávky, bez prerušenia denného užívania tabliet.

### **Ako začať s užívaním Zlyndy**

- *Ak sa predtým hormonálna antikoncepcia nepoužívala (v predchádzajúcom mesiaci)*  
Užívanie tabliet sa musí začať v prvý deň prirodzeného cyklu ženy (t. j. v prvý deň jej menštruačného krvácania). Pri tomto postupe nie sú potrebné žiadne ďalšie antikoncepcné opatrenia.

- *Užívanie po potrate v prvom trimestri*  
Žena môže začať užívať Zlyndu okamžite. V tomto prípade nemusí používať ďalšie antikoncepcné prostriedky.

- *Užívanie po pôrode alebo potrate v druhom trimestri*  
Antikoncepcnú liečbu so Zlyndou sa odporúča začať medzi 21 a 28 dňami po pôrode alebo potrate v druhom trimestri. Ak sa antikoncepcná liečba so Zlyndou začne neskôr, ale pred návratom menštruácie, musí sa vylúčiť gravidita a počas prvého týždňa sa má použiť ďalšia metóda antikoncepcie.

Informácie o dojčiacich ženách pozri v časti 4.6.

- *Prechod kombinovanej hormonálnej antikoncepcie (kombinovaná perorálna antikoncepcia (combined oral contraceptive, COC), vaginálny krúžok alebo transdermálna náplast)*  
Žena má začať užívať Zlyndu najlepšie deň po poslednej aktívnej tablete (posledná tableta obsahujúca účinné látky) jej predchádzajúcej kombinovanej perorálnej antikoncepcie, alebo v deň odstránenia vaginálneho krúžku alebo transdermálnej náplasti. V týchto prípadoch nie je potrebné používať dodatočnú antikoncepciu.

Žena môže tiež začať užívať Zlyndu najneskôr nasledujúci deň po intervale bez tabliet, bez krúžku bez náplasti alebo po intervale užívania placebo tabliet jej predchádzajúcej hormonálnej antikoncepcie, ale počas prvých 7 dní užívania tabliet sa odporúča dodatočná bariérová metóda.

- *Prechod z metódy obsahujúcej výlučne gestagén (tableta (progesteron-pil POP), injekcia, implantát obsahujúce len gestagén) alebo z vnútro maternicového systému uvoľňujúceho gestagén (progesteron-releasing intrauterine system, IUS)*

Žena môže z inej POP na Zlyndu prejsť kedykoľvek a má ju začať užívať deň po, do 24 hodín od ukončenia predchádzajúcej POP. Žena môže prejsť z implantátu alebo po odstránení IUS v ten istý deň, keď sa implantát alebo IUS odstráni. Žena môže prestať používať injekčnú antikoncepciu a môže začať užívať Zlyndu v deň, keď malo dôjsť k ďalšej injekcii.

Vo všetkých týchto prípadoch nie je potrebné používať ďalšiu antikoncepciu.

### **Postup pri vynechaní tabliet**

Tablety sa majú užívať každých 24 hodín. Ak sa žena oneskorí s užitím jednej tablety o menej ako 24 hodín, antikoncepcná ochrana sa neznižuje. Žena má užiť tabletu ihneď, ako si spomenie a ďalšie tablety má užiť vo zvyčajnom čase.

Ak sa používateľka oneskorí s užitím ktorejkoľvek bielej aktívnej tablety o viac ako 24 hodín, antikoncepcná ochrana sa môže znížiť a počas nasledujúcich 7 dní sa má zvážiť použitie bariérovej metódy, ako je napríklad kondóm. Žena má užiť poslednú vynechanú tabletu ihneď, ako si spomenie, aj keby to znamenalo užitie dvoch tabliet súčasne. Potom pokračuje v užívaní tabliet vo zvyčajnom čase.

Ak sa vynechali tablety prvý týždeň po začatí užívania Zlyndy a došlo k pohlavnému styku týždeň pred vynechaním tabliet, má sa zvážiť možnosť gravidity.

Ak sa tablety vynechali v treťom týždni užívania tabliet, hrozí riziko zníženej spoľahlivosti kvôli nadchádzajúcemu 4-dňovému intervalu bez hormónov. Avšak, upravením schémy užívania tabliet možno aj napriek tomu predísť zníženiu antikoncepcnej ochrany. Žena má užiť poslednú vynechanú tabletu hneď, ako si spomenie, aj keby to znamenalo užitie dvoch tabliet súčasne. Potom pokračuje v užívaní tabliet vo zvyčajnom čase. Nasledujúce blistrové balenie sa musí začať užívať okamžite po využití súčasného blistrového balenia, bez užívania placebo tabliet.

Vynechané (zelené) tablety s placebom možno ignorovať. Mali by sa však zlikvidovať, aby sa zabránilo neúmyselnému predĺženiu intervalu medzi užitím aktívnych tabliet.

### **Odporúčania v prípade gastrointestinálnych ťažkostí**

V prípade závažných gastrointestinálnych ťažkostí (napr. vracania alebo hnačky) nemusí byť vstrebávanie úplné a musia sa použiť ďalšie antikoncepcné opatrenia.

Ak počas 3 – 4 hodín po užití tablety dôjde k vracaniu, má sa čo najskôr užiť nová (náhradná) tableta. Ak je to možné, tableta sa má užiť do 24 hodín od zvyčajného času užívania tablety. V prípade, že uplynulo viac ako 24 hodín, platí odporúčanie týkajúce sa vynechaných tabliet, uvedené v časti 4.2. „Postup pri vynechaní tabliet“. Ak žena nechce zmeniť zvyčajnú schému užívania tabliet, musí užiť dodatočnú tabletu (tablety) z ďalšieho blistrového balenia.

### Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť lieku Zlynda bola stanovená u žien v reprodukčnom veku. Očakáva sa, že bezpečnosť a účinnosť bude rovnaká pre dospelávajúce ženy mladšie ako 18 rokov a pre používateľky vo veku 18 rokov a staršie. Použitie tohto lieku pred dosiahnutím menštruácie nie je indikované.

### Spôsob podávania

Perorálne použitie.

## **4.3 Kontraindikácie**

Gestagénová perorálna antikoncepcia (Progestogen-only contraceptives POCs) ako Zlynda sa nemá užívať, ak je prítomný niektorý z nižšie uvedených stavov. Ak sa niektorý z týchto stavov objaví prvý raz v priebehu užívania Zlyndy, užívanie sa má okamžite prerušiť.

- Aktívna žilová tromboembolická porucha.
- Prítomnosť alebo anamnéza závažného ochorenia pečene, pokiaľ sa hodnoty, pečenej funkcie nevrátili do normálu.
- Ťažká renálna insuficiencia alebo akútne zlyhanie obličiek.
- Diagnostikované malignity závislé od pohlavných steroidov alebo podozrenie na ne.
- Vaginálne krvácanie s nediagnostikovanou príčinou
- Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

## **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Ak je prítomný ktorýkoľvek z nasledujúcich stavov / rizikových faktorov, výhody Zlyndy by sa majú zvážiť oproti možným rizikám pre každú jednotlivú ženu a prediskutovať so ženou skôr, ako sa rozhodne začať používať Zlyndu. V prípade zhoršenia stavu alebo prvého výskytu ktoréhokoľvek z týchto stavov sa žena má obrátiť na svojho lekára. Lekár má potom rozhodnúť, či má ukončiť používanie Zlyndy.

### *Hyperkaliémia*

Drospirenón je antagonistu aldosterónu s vlastnosťami šetriacimi draslík. Vo väčšine prípadov sa nepredpokladá zvýšenie hladín draslíka. Odporúča sa však skontrolovať hladiny draslíka v sére počas

prvého liečebného cyklu u žien s renálnou insuficienciou a draslíkom v sére pred liečbou v hornej hranici referenčného rozpätia a počas súbežného užívania liekov šetriacich draslík (pozri časť 4.5).

#### *Poruchy cirkulácie*

Epidemiologické štúdie ukázali, že existuje len málo dôkazov o súvislosti medzi prípravkami obsahujúcimi iba gestagén a zvýšeným rizikom infarktu myokardu alebo cerebrálneho tromboembolizmu. Riziko kardiovaskulárnych a mozgových príhod súvisí skôr s narastajúcim vekom, hypertenziou a fajčením. U žien s hypertenziou môže byť riziko mŕtvice s prípravkami iba s gestagénom mierne zvýšené.

Niektoré štúdie, hoci nie sú štatisticky významné, poukazujú na to, že môže byť mierne zvýšené riziko venóznej tromboembólie (hlboká venózna trombóza, pľúcna embólia) spojené s použitím prípravkov obsahujúcich len gestagén. Vo všeobecnosti uznávané rizikové faktory pre venóznou tromboembóliu (VTE) zahŕňajú pozitívnu osobnú alebo rodinnú anamnézu (VTE u súrodenca alebo rodiča v relatívne mladom veku), vek, obezitu, predĺženú imobilizáciu, vážnu operáciu alebo závažný úraz.

Ak sa vyskytnú príznaky arteriálnej (ATE) alebo venóznej tromboembólie (VTE) alebo ich podozrenie, liečba sa má okamžite zastaviť a v prípade dlhodobej imobilizácie v dôsledku chirurgického zákroku alebo choroby sa má zvážiť prerušenie liečby liekom Zlynda.

#### *Metabolizmus kostí*

Liečba Zlyndou vedie k zníženiu sérových hladín estradiolu na úroveň zodpovedajúcu skorej folikulárnej fáze. V súčasnosti nie je známe, či zníženie hladín estradiolu v sére môže mať významný klinický vplyv na kostnú minerálnu hustotu. Strata kostnej minerálnej hustoty je obzvlášť znepokojujúca počas dospievania a rannej dospelosti, čo je kritické obdobie kostí. Nie je známe, či by pokles minerálnej hustoty kostí v tejto populácii znížil vrchol kostnej hmoty a zvýšil riziko zlomeniny v neskoršom živote.

#### *Rakovina prsníka*

Metaanalýza 54 epidemiologických štúdií uvádza, že sa mierne zvýšilo relatívne riziko ( $RR = 1,24$ ) diagnostikovania rakoviny prsníka u žien počas užívania perorálnej antikoncepcie, najmä pri použití estrogén-gestagénových liekov. Zvýšené riziko postupne klesá v priebehu 10 rokov po ukončení užívania kombinovanej perorálnej antikoncepcie. Pretože výskyt rakoviny prsníka je u žien do 40 rokov zriedkavý, zvýšený počet prípadov diagnostikovanej rakoviny prsníka u žien, ktoré užívajú alebo užívali COC, je v pomere k celkovému riziku rakoviny prsníka malý. Kauzalitu tieto štúdie nedokazujú. Pozorované zvýšenie rizika môže byť zapríčinené skoršou diagnózou rakoviny prsníka u žien užívajúcich COC, biologickým účinkom COC alebo ich kombináciou. Rakovina prsníka diagnostikovaná u žien, ktoré niekedy COC užívali, býva klinicky menej rozvinutá ako u žien, ktoré COC neužívali nikdy.

Riziko diagnostikovania karcinómu prsníka u používateľiek liekov obsahujúcich len gestagén je pravdepodobne také veľké ako pri COC. V prípade liekov obsahujúcich len gestagén je však dôkaz založený na oveľa menšom počte užívateľiek, a preto je menej presvedčivý ako u COC.

#### *Iné nádory*

V zriedkavých prípadoch sa u žien užívajúcich kombinovanú hormonálnu antikoncepciu vyskytli benígne a ešte zriedkavejšie malígne nádory pečene. V ojedinelých prípadoch viedli tieto nádory k život ohrozujúcemu intraabdominálnemu krvácaniu. V prípade výskytu závažných bolestí v hornej časti brucha, zväčšenia pečene alebo príznakov intraabdominálneho krvácania u žien užívajúcich COC sa má v diferenciálnej diagnóze uvažovať o nádore pečene.

#### *Mimomaternicové tehotenstvo*

Ochrana s tradičnými tabletami iba s gestagénom proti mimomaternicovým tehotenstvám nie je taká dobrá ako u kombinovaných perorálnych kontraceptív, čo súvisí s častým výskytom ovulácie počas užívania

samotných gestagénov. Napriek tomu, že Zlynda neustále inhibuje ovuláciu, mimomaternicová gravidita sa má zohľadniť pri diferenciálnej diagnóze, ak žena vykazuje amenoreu alebo bolesť brucha.

#### *Funkcia pečene*

Ak sa objaví žltáčka, prestaňte užívať Zlyndu. Steroidné hormóny môžu byť zle metabolizované u pacientov s poruchou funkcie pečene. Akútne alebo chronické poruchy funkcie pečene si môžu vyžadovať prerušenie používania Zlyndy, kým sa marker funkcie pečene nevráti do normálu a kým nie sú vylúčené príčiny.

#### *Cukrovka*

Hoci gestagény môžu mať vplyv na periférnu inzulínovú rezistenciu a glukózovú toleranciu, neexistuje žiadny dôkaz o nutnosti zmeniť terapeutický režim u diabetičiek ktoré užívajú POP, ako je Zlynda. Pacienti s diabetes mellitus sa však majú pozorne sledovať počas prvých mesiacov užívania. Osobitná pozornosť by sa mala venovať diabetickým pacientom s postihnutím ciev.

#### *Ostatné stavy*

Ak sa počas užívania lieku Zlynda vyvinie trvalá hypertenzia alebo ak významné zvýšenie krvného tlaku primerane nereaguje na antihypertenzívnu liečbu, je potrebné zvážiť prerušenie liečby Zlyndou.

Rovnako ako u iných hormonálnych kontraceptív sa môže príležitostne vyskytnúť chloazma, najmä u žien s *chloasma gravidarum* v anamnéze. Ženy, ktoré majú tendenciu k chloazme, sa majú vyhnúť vystaveniu slnečnému žiareniu alebo ultrafialovému žiareniu počas užívania Zlyndy.

Depresívna nálada a depresia sú známe nežiaduce účinky, ktoré sa vyskytujú pri používaní hormonálnej antikoncepcie (pozri časť 4.8). Depresia môže byť závažná a je všeobecne známym rizikovým faktorom pre samovražedné správanie a samovraždu. Ženám je potrebné odporučiť, aby v prípade výskytu zmien nálady a príznakov depresie kontaktovali svojho lekára, vrátane prípadov, kedy sa tieto príznaky objavia krátko po začatí liečby.

Nasledujúce stavy boli hlásené počas tehotenstva a počas užívania pohlavných steroidov, avšak spojitost' s použitím gestagénov nebola stanovená: žltáčka a/alebo pruritus súvisiaci s cholestázou; tvorba žlčových kameňov; porfýria; systémový lupus erythematosus; hemolytický uremický syndróm; Sydenhamova chorea; herpes gestationis; strata sluchu spojená s otosklerózou; (dedičný) angioedém.

Každá biela aktívna tableta obsahuje 17,5 mg laktózy a každá zelená placebo tableta obsahuje 52,7 mg laktózy (ako monohydrát). Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

#### *Lekárske vyšetrenia/konzultácia*

Pred začatím používania alebo opätovným nasadením Zlyndy sa má vyšetriť kompletná zdravotná anamnéza (vrátane rodinnej anamnézy) a musí sa vylúčiť gravidita. Má sa zmerať krvný tlak a vykonať zdravotná prehliadka na základe kontraindikácií (pozri časť 4.3) a upozornení (pozri časť 4.4).

Žena má byť poučená, aby si pozorne prečítala písomnú informáciu pre používateľku a dodržiavala odporúčania uvedené v nej. Frekvencia a druh vyšetrení sa majú robiť na základe stanovených postupov a majú sa prispôsobiť individuálnym potrebám ženy.

Ženy majú byť upozornené, že hormonálna antikoncepcia nechráni pred infekciami vírusom HIV (AIDS) ani inými ochoreniami prenášanými pohlavným stykom.

#### *Zmeny menštruačného krvácania*

Počas užívania hormonálnych kontraceptív, vrátane Zlyndy ktoré inhibujú ovuláciu, môže dôjsť k poruchám menštruačného krvácania, (pozri časť 5.1). Ak je krvácanie veľmi časté a nepravidelné, treba zvážiť inú antikoncepčnú metódu. Ak symptómy pretrvávajú, je potrebné vylúčiť organickú príčinu. Vedenie amenorey počas liečby závisí od toho, či boli tablety užívané v súlade s pokynmi a môžu zahŕňať tehotenský test.

Ak dôjde k tehotenstvu, liečba sa musí ukončiť.

#### *Zníženie účinnosti*

Účinnosť POP sa môže znížiť napríklad v prípade vynechania tabliet (pozri časť 4.2), gastrointestinálnych ťažkostí (pozri časť 4.2) alebo súbežného užívania ďalších liekov (pozri časť 4.5).

#### *Laboratórne testy*

Použitie antikoncepčných steroidov môže ovplyvniť výsledky určitých laboratórnych testov, vrátane biochemických parametrov pečene, štítnej žľazy, funkcie nadobličiek a obličiek, hladín proteínov (nosiča) v sére, napr. kortikosteroid viažuci globulín a lipid/lipoproteínové frakcie, parametre metabolizmu uhľohydrátov a parametre koagulácie a fibrinolýzy.

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

#### *Účinky iných liekov na Zlyndu*

Interakcie sa môžu vyskytnúť medzi Zlyndou a inými liekmi, ktoré indukujú mikrozomálne enzýmy, čo môže viesť k zvýšenému klírensu pohlavných hormónov a spôsobiť medzimenštruačné krvácanie a/alebo zlyhanie antikoncepcie.

#### *Manažment*

Indukcia enzýmov sa môže pozorovať už po niekoľkých dňoch liečby. Maximálna indukcia enzýmov je zvyčajne dosiahnutá do niekoľkých týždňov. Počas približne 4 týždňov od ukončenia liečby liekom môže enzýmová indukcia pretrvávať.

#### *Krátkodobá liečba*

Ženy užívajúce lieky indukujúce enzýmy majú dočasne okrem POP používať navyše bariérovú alebo inú metódu antikoncepcie ochrany. Bariérová metóda sa musí používať počas celého obdobia súbežnej liečby a počas 28 dní od jej ukončenia.

Ak súbežné podávanie lieku trvá aj po využití aktívnych tabliet z blistra POP, neaktívne placebo tablety sa musia odstrániť a má sa okamžite začať užívanie aktívnych tabliet z ďalšieho balenia POP.

#### *Dlhodobá liečba*

Ženám dlhodobo užívajúcim liečivá indukujúce pečenné enzýmy sa odporúča iná, spoľahlivá nehormonálna metóda antikoncepcie.

V literatúre boli popísané nasledovné interakcie (hlavne s kombinovanou antikoncepciou, ale občas aj s tabletami obsahujúcimi iba gestagén)

#### *Látky, ktoré zvyšujú klírens antikoncepčných hormónov (znížená antikoncepčná účinnosť indukciou enzýmov) napr.:*

Barbituráty, bosentan, karbamazepín, fenytoín, primidón, rifampicín a liečivá určené na liečbu HIV ritonavir, nevirapín a efavirenz, a pravdepodobne aj felbamát, griseofulvín, oxkarbazepín, topiramát a produkty obsahujúce rastlinný prípravok ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*).

#### *Látky s premenlivým vplyvom na klírens antikoncepčných hormónov*

Pri súbežnom podávaní s pohlavnými hormónmi mnoho kombinácií inhibítorov HIV proteáz (napr. ritonavir, nelfinavir) a nukleozidových inhibítorov reverznej transkriptázy (napr. nevirapín, efavirenz)

vrátane kombinácií s liekmi vírusu hepatitídy C (HCV inhibítormi) (napr. boceprevir, telaprevir), môže zvyšovať alebo znižovať plazmatické koncentrácie progestínov. Celkový účinok týchto zmien môže byť v niektorých prípadoch klinicky významný.

Z toho dôvodu je nevyhnutné oboznámiť sa s preskripčnými informáciami súbežne podávaného HIV/HCV lieku, aby sa identifikovali možné interakcie a akékoľvek súvisiace odporúčania. V prípade pochybností má žena liečená inhibítormi proteáz alebo nenukleozidovými inhibítormi reverznej transkriptázy používať dodatočnú bariérovú metódu antikoncepcnej ochrany.

*Látky, ktoré znižujú klirens antikoncepčných hormónov (inhibítory enzýmov):*

Klinický význam možných interakcií s inhibítormi enzýmov zostáva neznámy.

Súbežné podávanie silných alebo stredne silných inhibítorov CYP3A4, ako sú napr. azolové antimykotiká (napr. flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, vorikonazol), verapamil, makrolidy (napr. klaritromycín, eritromycín), diltiazem a grapefruitová šťava môžu zvýšiť plazmatické koncentrácie gestagénu.

V štúdií s viacerými dávkami hodnotiacej denne (10 dní) súbežné podávanie silného inhibítora CYP3A4 ketokonazolu s dvoma hormonálnymi prípravkami obsahujúcimi drospirenón (drospirenón 3 mg + estradiol 1,5 mg a drospirenón 3 mg + etinylestradiol 0,02 mg) sa AUC (0-) 24 h drospirenónu zvýšilo 2,3-násobne, respektíve 2,7-násobne.

*Účinky Zlyndy na iné lieky*

Hormonálne kontraceptíva, ako je Zlynda, môžu ovplyvniť metabolizmus niektorých ďalších účinných látok. V súlade s tým sa plazmatické a tkanivové koncentrácie môžu buď zvýšiť (napríklad cyklosporín) alebo znížiť (napríklad lamotrigín).

Na základe štúdií *in vitro* a štúdií interakcií *in vivo* s dobrovoľníkmi používajúcimi omeprazol, simvastatín a midazolam ako markerový substrát je interakcia drospirenónu s metabolizmom iných účinných látok, sprostredkovaných cytochrómom P450 nepravdepodobná.

*Farmakodynamické interakcie*

U pacientok, ktoré nemajú obličkovú nedostatočnosť, súbežné užívanie drospirenónu a inhibítorov ACE alebo nesteroidových antiflogistík (NSA) nepreukázalo signifikantný vplyv na hladinu draslíka v sére. Súbežné užívanie Zlyndy a antagonistov aldosterónu alebo diuretik šetriacich draslík sa však neskúmalo. V tomto prípade sa má koncentrácia draslíka v sére kontrolovať počas prvého liečebného cyklu. Pozri tiež časť 4.4.

## **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

### Gravidita

Zlynda sa nemá používať počas gravidity.

Ak v priebehu užívania Zlyndy dôjde ku gravidite, liek sa má okamžite vysadiť. Rozsiahle epidemiologické štúdie neodhalili zvýšené riziko vrodených chýb u detí narodených ženám, ktoré užívali drospirenón pred otehotnením, ani teratogénny vplyv v prípade, že drospirenón bol nedopatrením užívaný počas gravidity.

Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Nežiaduce účinky v dôsledku hormonálnej aktivity liečiv sa na základe výsledkov týchto štúdií na zvieratách nedajú vylúčiť.

### Dojčenie

Do materského mlieka sa vylučuje zanedbateľné množstvo drospirenónu. Denná dávka drospirenónu u dieťaťa je <1% z dávky pre matku. Preto pri terapeutických dávkach Zlyndy sa nepredpokladajú žiadne účinky na dojčatá. Na základe dostupných údajov sa Zlynda môže použiť počas dojčenia.

#### Plodnosť

Zlynda je indikovaná na prevenciu tehotenstva.

#### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Neuskutočnili sa žiadne štúdie so Zlyndou o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. U žien užívajúcich hormonálnu antikoncepciu sa nepozorovali žiadne vplyvy na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

#### **4.8 Nežiaduce účinky**

Zmeny v krvácaní boli často hlásené nežiaduce reakcie v klinických štúdiách (pozri časť 5.1)

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi účinkami v dlhodobých klinických skúšaníach s viac ako 9 cyklami liečby drospirenónom (2 700 žien) boli akné (3,8%), metrorágia (2,9%), bolesť hlavy (2,7%) a bolesť prsníka (2,2%).

#### ***Tabuľkový zoznam nežiadúcich reakcií.***

Nežiaduce účinky, ktoré boli hlásené v klinických štúdiách s liekom Zlynda, sú uvedené v nasledujúcej tabuľke.

Všetky nežiaduce účinky sú uvedené podľa tried orgánových systémov a frekvencie: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ ) menej časté ( $\geq 1/1,000$  to  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10,000$  to  $< 1/1,000$ ).

<b>Trieda orgánového systému (MedDRA verzia 17.1)</b>	<b>časté</b>	<b>menej časté</b>	<b>zriedkavé</b>
---	--------------	--------------------	------------------

<b>Infekcie a nákazy</b>		Vaginálna infekcia	
<b>Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov</b>		Maternicový leiomyóm	
<b>Poruchy krvi a lymfatického systému</b>		Anémia	
<b>Poruchy imunitného systému</b>		Precitlivenosť	
<b>Poruchy metabolizmu a výživy</b>		Porucha chuti do jedla, hyperkaliémia	
<b>Psychické poruchy</b>	Pokles libida, výkyvy nálad	Úzkosť, depresia, depresívna nálada	
<b>Poruchy nervového systému</b>	Bolesť hlavy	Závrat	
<b>Poruchy oka</b>			Neznášanlivosť kontaktných šošoviek
<b>Poruchy ciev</b>		Návaly tepla, vysoký krvný tlak	
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>	Nevôľnosť, bolesť brucha	Zvracanie, hnačka, zápcha	
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>	Akné	Alopécia, hyperhidróza, vyrážky, seborea, svrbenie, dermatitída	
<b>Poruchy obličiek a močových ciest</b>			Polyúria
<b>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</b>	Bolesť prsníkov, citlivosť prsníkov, vaginálne krvácanie, bolestivá menštruácia, nepravidelná menštruácia	Amenorea, menštruačné poruchy, bolesť panvy, vaječniková cysta, vulvovaginálna suchosť, vaginálny výtok,	Cysty v prsníkoch, cervikálna dysplázia, galaktorea, vulvovaginálne svrbenie
<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>		Únava, periférny edém	
<b>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</b>	Prírastok telesnej hmotnosti	Zvýšenie transamináz, zvýšenie krvného bilirubínu, zvýšenie krvnej kreatinfosfokinázy, zvýšenie gama-glutamyltransferázy, zvýšenie krvných triglyceridov	Úbytok telesnej hmotnosti

### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.**

## **4.9 Predávkovanie**

Neboli hlásené žiadne závažné škodlivé účinky pri predávkovaní. Príznaky, ktoré sa môžu vyskytnúť v tomto prípade, sú nevoľnosť, vracanie a slabé vaginálne krvácanie. Neexistujú žiadne antidotá a ďalšia liečba má byť symptomatická.

Drospirenón je však analóg spironolaktónu, ktorý má antimineralokortikoidné vlastnosti. V prípadoch predávkovania je potrebné sledovať hladinu draslíka a sodíka v sére a dôkazy metabolickej acidózy.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Hormonálne kontraceptíva na systémové použitie, gestagény  
ATC kód: G03AC10

#### Mechanizmus účinku

Zlynda je liek obsahujúci iba gestagén, ktorý obsahuje gestagén drospirenón odvodený od spironolaktónu. V terapeutickej dávke má drospirenón tiež antiandrogénne a mierne antimineralokortikoidné vlastnosti. Nemá estrogénnu, glukokortikoidnú a antiglukokortikoidnú aktivitu. To dáva drospirenónu farmakologický profil veľmi podobný prirodzenému hormónu progesterónu. Existujú údaje z klinických štúdií, že v prípade kombinovanej hormonálnej antikoncepcii obsahujúcej 0,02 mg drospirenónu a 3 mg etinylestradiolu má mierne antimineralokortikoidné vlastnosti, mierny antimineralokortikoidný účinok.

#### Farmakodynamické účinky

Antikoncepčný účinok lieku Zlynda je dosiahnutý predovšetkým inhibíciou ovulácie. Drospirenón vykazuje silnú anti-gonadotropnú aktivitu inhibujúcu folikulárnu stimuláciu a ovuláciu potlačovaním luteinizačného hormónu (LH). Okrem toho má drospirenón vplyv na krčok maternice, čím zvyšuje viskozitu hlienu krčka maternice.

#### Klinická účinnosť a bezpečnosť

Potenciál inhibície ovulácie Zlyndou (drospirenón 4 mg nemikronizovaný podávaný denne počas 24 dní) odrážajúci ovariálnu aktivitu [rast folikulov, sérovej koncentrácie endogénneho estradiolu a progesterónu (skóre Hooglanda)] v porovnaní s 0,075 mg dezogestrelu podávaným denne počas 28 dní počas dvoch liečebných cyklov bol hodnotený v randomizovanej, otvorenej štúdii fázy II, ktorá sa uskutočnila u 60 zdravých mladých žien. V cykle 1 nebola pri oboch liečbach pozorovaná žiadna ovulácia. Zatiaľ čo v 2. cykle bola pozorovaná jedna ovulácia pre Zlyndu a jedna v skupine 0,075 mg dezogestrelu.

V štúdii fázy II vykonanej u 130 žien, Zlynda udržiavala inhibíciu ovulácie napriek štyrom fixným plánovaným o 24 hodín oneskoreným príjmom na 3., 6., 11. a 22. deň.

V dvoch multicentrických klinických štúdiách fázy III bola jedna štúdia s jedným ramenom a jedna kontrolovaná štúdia v porovnaní s dezogestrelom 0,075 mg, 1596 žien bolo liečených 9 až 13 po sebe

idúcich cyklov so Zlyndou a 341 s dezogestrelom po dobu 9 mesiacov. V súhrnnej analýze týchto dvoch štúdií sa vypočítali tieto Pearlové indexy:

Pearl Index (vek 18-45 rokov), používateľka + chyba metódy: 0,73 (horná hranica 95% interval spoľahlivosti 1,43)

Pearl Index (vek 18-35 rokov), používateľka + chyba metódy: 0,93 (horná hranica 95% interval spoľahlivosti 1,84)

V jednorazovej multicentrickej klinickej štúdií fázy III uskutočňovanej na 39 miestach v USA pozostávajúcej z populácie z 953 žien vo veku  $\leq 35$  rokov s 5 547 hodnotenými cyklami. Počas týchto cyklov bolo hlásených 17 (1,8%) tehotenstiev (bez ohľadu na potvrdenie v moči a sérových tehotenských testov v mieste štúdie), čo viedlo k Pearlovmu indexu (95% CI) 4,0 (2,3, 6,4).

### Krvácanie

Krvácanie počas užívania Zlyndy sa posudzovalo v 9-mesačnej porovnávej dvojito zaslepenej štúdií v porovnaní s 0,075 mg dezogestrelu, používaným nepretržite.

Výskyt krvácania z vysadenia (definovaného ako krvácanie začínajúce počas 4 dní bez hormónov Zlyndy, ktoré trvalo až 8 po sebe nasledujúcich dní), bol najvyšší - vyskytol sa za menej ako 40% - počas prvých cyklov a znížil sa časom. Po 9 mesiacoch užívania bolo krvácanie z vysadenia zaznamenané u menej ako 20% používateľiek.

Priemerný celkový počet dní krvácania alebo špinenia v skupine Zlyndy v porovnaní s dezogestrelovou skupinou počas cyklov 2-4 bol  $13,1 \pm 13,0$  oproti  $16,9 \pm 16,9$ , v danom poradí. Priemerný počet dní krvácania alebo špinenia počas cyklov 7-9 bol  $9,7 \pm 10,4$  oproti  $10,8 \pm 13,3$ .

V tej istej štúdií bol podiel pacientiek bez krvácania alebo špinenia (amenorea) počas cyklov 2 až 4 20,1% so Zlyndou a 13,5% pre dezogestrel. Podiel pacientiek s amenoreou sa v cykloch 7-9 zvýšil na 26,7% v skupine so Zlyndou a na 32,1% v skupine s dezogestrelom.

Počet pacientiek s predĺženým krvácaním ( $> 10$  po sebe nasledujúcich dní) so Zlyndou vs dezogestrel bol 18,1%, respektíve 26,1%, v cykloch 2-4 a 9,1% a 16,7% , počas cyklov 7-9.

Miera výskytu jedincov, ktorí ukončili štúdiu z dôvodu nežiaducich účinkov súvisiacich s krvácaním, bola 3,3% v skupine so Zlyndou a 6,6% v skupine s dezogestrelom.

### Pediatrická populácia

Štúdiá fázy III bola vykonaná v Európe na vyhodnotenie tolerovateľnosti, bezpečnosti a prijateľnosti Zlyndy. 103 adolescentov bolo zahrnutých do 6-cyklovej hlavnej časti a 7 ďalších cyklov (fáza predĺženia) pre celkovo 13 cyklov, Zlynda bola dobre tolerovaná a prijatá subjektmi.

Krvácanie so Zlyndou bolo systematicky hodnotené a údaje boli vo všeobecnosti v súlade s údajmi zo štúdií fázy 3 u dospelých. Zlynda bola spojená s poklesom percenta subjektov, u ktorých došlo ku krvácaniu alebo špineniu v priebehu času.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpcia

Drospirenón sa po perorálnom podaní rýchlo a takmer úplne absorbuje. Maximálne koncentrácie liečiva v sére okolo 28 ng/ml sa dosiahnu asi za 3 – 4 hodiny po jednorazovom užití. Súbežné požitie potravy nemá na biologickú dostupnosť drospirenónu žiadny vplyv.

Farmakokinetika Zlyndy po jednorazovej a opakovanej dávke sa skúmala v porovnaní s predávaným produktom obsahujúcim 3 mg mikronizovaného drospirenónu v kombinácii s etinylestradiolom. Po podaní

viacerých dávok bola relatívna biologická dostupnosť Zlyndy 76,51% pre AUC<sub>t</sub>, ss. Akukračný pomer vyjadrený skupinou Rac (AUC) bol 1,9256, zatiaľ čo pre kombinovaný výrobok bol 2,7684. Tieto zistenia naznačujú, že celková expozícia drospirenonu je nižšia pre Zlyndu ako pre kombinovaný výrobok na trhu v cykle 28 dní.

### Distribúcia

Drospirenon sa viaže na sérový albumín 95% až 97% a neviaže sa na globulín viažuci pohlavné hormóny (sex hormone binding globulín, SHBG) ani na globulín viažuci kortikosteroidy (corticoid binding globulín, CBG). Priemerný zdanlivý distribučný objem drospirenonu je 4 l/kg.

### Biotransformácia

Po perorálnom podaní sa drospirenon metabolizuje v rozsiahlej miere. Dva hlavné nefarmakologicky účinné metabolity v plazme sú drospirenon vo forme kyseliny, vytvorený otvorením laktónového kruhu, a 4,5-dihydro-drospirenon-3-sulfát, obidva sú vytvorené bez zapojenia systému P450 .

Drospirenon tiež podlieha oxidačnému metabolizmu katalyzovanému CYP3A4.

In vitro je drospirenon schopný slabo až mierne inhibovať enzýmy cytochrómu P450 CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 a CYP3A4.

### Eliminácia

Po perorálnom podaní sa plazmatické hladiny drospirenonu znižujú s konečným polčasom 32 hodín.

Miera metabolického klírensu drospirenonu v sére je  $1,5 \pm 0,2$  ml/min/kg.

Drospirenon sa vylučuje len v stopových množstvách v nezmenenej forme. Metabolity drospirenonu sa vylučujú stolicou a močom v pomere vylučovania približne 1,2 až 1,4.

### Linearita/nelinearita

Farmakokinetika perorálneho drospirenonu je úmerná dávke po jednotlivých dávkach v rozmedzí od 1 do 10 mg.

### Rovnovážny stav

V priebehu liečebného cyklu sa maximálna rovnovážna koncentrácia drospirenonu v sére – asi 40 ng/ml – dosiahne po približne 7 dňoch liečby. V dôsledku pomeru terminálneho polčasu a dávkovacieho intervalu sa hladiny drospirenonu v sére zvýšili približne dvojnásobne.

### Osobitné skupiny pacientok

#### *Účinok poruchy funkcie obličiek*

Neuskutočnili sa žiadne štúdie hodnotiace účinok poškodenia obličiek na farmakokinetiku Zlyndy. Avšak u žien s miernou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu  $Cl_{cr}$  50 – 80 ml/min) boli sérové koncentrácie drospirenonu v rovnovážnom stave porovnateľné s koncentraciami u žien s normálnou funkciou obličiek. Koncentrácie drospirenonu v sére boli v priemere o 37 % vyššie u žien so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek ( $Cl_{cr}$  30 – 50 ml/min) v porovnaní s hladinami u žien s normálnou funkciou obličiek. Liečba drospirenonom bola dobre tolerovaná u žien s mierne a stredne závažnou poruchou funkcie obličiek. Liečba drospirenonom nepreukázala žiadny klinicky významný vplyv na koncentráciu draslíka v sére.

#### *Účinok poruchy funkcie pečene*

Neuskutočnili sa žiadne štúdie hodnotiace účinok poškodenia pečene na farmakokinetiku Zlyndy. Steroidné hormóny však môžu byť slabo metabolizované u žien s poškodenou funkciou pečene.

V štúdiu s jednorazovou dávkou u žien, ktoré užívali COC obsahujúci drospirenon, sa u dobrovoľníčok so stredne ťažkým poškodením funkcie pečene znížil perorálny klírens (CL / F) približne o 50% v porovnaní

s pacientkami s normálnou funkciou pečene. Pozorované zníženie klírensu drospirenónu u dobrovoľníčok so stredne závažnou poruchou funkcie pečene nevyústilo do žiadnych zjavných rozdielov koncentrácií sérového draslíka. Zvýšenie koncentrácií sérového draslíka nad hornú hranicu referenčného rozpätia nebolo pozorované dokonca ani u diabetičiek a pri súbežnej liečbe spironolaktónom (dva predispozičné faktory hyperkaliémie). To vedie k záveru, že drospirenón je u pacientok s mierne alebo stredne závažnou poruchou funkcie pečene (trieda B Childovho-Pughovho skóre) dobre tolerovaný.

#### *Etnické skupiny*

Neboli pozorované klinicky významné rozdiely vo farmakokinetike drospirenónu.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

U laboratórnych zvierat sa účinky drospirenónu obmedzili na tie, ktoré sa spájajú so známym farmakologických pôsobením. Najmä štúdie reprodukčnej toxicity preukázali u zvierat embryotoxické a fetotoxické účinky, ktoré sú považované za druhovo špecifické. Pri expozíciách prekračujúcich tie, ktoré sú prítomné u žien užívajúcich Zlyndu sa pozorovali účinky na pohlavnú diferenciaciu u plodov krýs, ale nie u opíc. Štúdie hodnotenia environmentálneho rizika ukázali, že drospirenón môže predstavovať riziko pre vodné prostredie, pretože reprodukčné účinky na ryby boli evidentné pri 0,087 ug / l (LOEC). (Pozri časť 6.6).

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### Biele aktívne filmom obalené tablety:

##### *Jadro tablety:*

Mikrokryštalická celulóza  
Laktóza  
Kolooidný oxid kremičitý (E551)  
Stearát horečnatý (E470b)

##### *Obal:*

Polyvinylalkohol  
oxid titaničitý (E171)  
Makrogol  
Mastenec (E553b)

#### Zelené placebo filmom obalené tablety:

##### *Jadro tablety:*

Monohydrát laktózy  
Kukuričný škrob  
Povidón  
Kolooidný oxid kremičitý (E551)  
Stearát horečnatý (E470b)

##### *Obal:*

Hypromelóza (E464)  
Triacetín

Polysorbát 80 (E433)  
Oxid titaničitý (E171)  
Indigo karmínový hliníkový lak (E132)  
Žltý oxid železitý (E172)

## **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

## **6.3 Čas použiteľnosti**

36 mesiacov

## **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajúte pri teplote do 25°C.

## **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Priehľadný PVC-PVDC/hliníkový blister obsahujúci 28 filmom obalených tabliet (24 bielych aktívnych filmom obalených tabliet a 4 zelené placebo filmom obalené tablety).

Veľkosti balenia: kalendárové balenia obsahujú 1x28, 3x28 a 6x28 a 13x28 filmom obalených tabliet. Okrem kartónovej škatule je priložené kartónové púzdro na blistre.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Tento liek môže predstavovať riziko pre životné prostredie (pozri časť 5.3).

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Exeltis Slovakia s.r.o.  
Prievozska 4D  
821 09 Bratislava  
Slovensko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

17/0381/19-S

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 06. decembra 2019

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

04/2023