

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Emie 3 mg/0,03 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 3 mg drospirenónu a 0,03 mg etinylestradiolu.

Pomocná látka so známym účinkom:

Každá filmom obalená tableta obsahuje 68,57 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Žlté, okrúhle, bikonvexné filmom obalené tablety s vyrazeným nápisom „EV1“ na jednej strane a hladké na druhej strane. Tablety majú priemer približne 6 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Perorálna antikoncepcia.

Pri rozhodovaní o predpísaní lieku Emie 3 mg/0,03 mg filmom obalené tablety sa majú zvážiť aktuálne individuálne rizikové faktory u danej ženy, najmä tie, ktoré sú spojené s venóznou tromboembóliou (VTE) a ako je riziko vzniku VTE pri užívaní Emie porovnateľné s inou kombinovanou hormonálnou antikoncepciou (*Combined Hormonal Contraceptives, CHC*), pozri časti 4.3 a 4.4.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Tablety sa musia užívať každý deň približne v rovnakom čase, v prípade potreby s malým množstvom tekutiny, v poradí uvedenom na blistri. Počas 21 po sebe nasledujúcich dní sa užíva jedna tableta denne. Užívanie z ďalšieho balenia sa začína po 7-dňovom intervale bez tabliet, počas tejto doby zvyčajne dôjde ku krvácaniu z vynechania. Toto sa zvyčajne objaví na 2. – 3. deň po užití poslednej tablety a nemusí skončiť pred začatím užívania ďalšieho balenia.

Ako začať užívať perorálnu antikoncepciu Emie 3 mg/0,03 mg filmom obalené tablety

Ak sa predtým hormonálna antikoncepcia nepoužila (v predchádzajúcom mesiaci)

Užívanie tabliet sa musí začať v 1. deň prirodzeného cyklu ženy (t. j. prvý deň jej menštruačného krvácania).

Prechod z inej kombinovanej hormonálnej antikoncepcie (kombinovaná perorálna antikoncepcia (COC), vaginálny krúžok alebo transdermálna náplast')

Žena má začať užívať Emiu najlepšie v deň po užití poslednej účinnej tablety (poslednej tablety obsahujúcej liečivá) jej predchádzajúcej COC, ale najneskôr v deň nasledujúci po obvyklom intervale bez tabliet alebo po intervale s tabletami placebo jej predchádzajúcej COC. V prípade, že žena používala vaginálny krúžok alebo transdermálnu náplast', má začať užívať Emiu najlepšie v deň ich odstránenia, ale najneskôr v deň plánovanej ďalšej aplikácie.

Prechod z metódy obsahujúcej iba gestagén (tableta obsahujúca iba gestagén, injekcia, implantát) alebo z vnútromaternicového systému uvoľňujúceho iba gestagén (intraurine system, IUS)

Z antikoncepcnej tablety obsahujúcej iba gestagén môže žena prejsť na užívanie Emie kedykoľvek (z implantátu alebo IUS v deň jeho vyňatia, z injekcie v deň, kedy sa má aplikovať ďalšia injekcia), ale vo všetkých týchto prípadoch je potrebné jej odporučiť, aby počas prvých 7 dní užívania tabliet používala navyše bariérovú metódu.

Po potrate v prvom trimestri

Žena môže začať užívať tablety ihneď. V takom prípade nemusí používať ďalšie antikoncepcné opatrenia.

Po pôrode alebo potrate v druhom trimestri

Ženám je potrebné odporučiť, aby začali užívať tablety medzi 21. až 28. dňom po pôrode alebo po potrate v druhom trimestri. Ak začne užívať tabletu neskôr, má byť poučená, aby počas prvých 7 dní používala aj bariérovú metódu. Ak však už predtým došlo k pohlavnému styku, tehotenstvo sa má vylúčiť pred skutočným začiatkom užívania kombinovanej perorálnej antikoncepcie alebo musí žena počkať na prvú menštruáciu.

Dojčiace ženy, pozri časť 4.6.

Postup pri vynechaní tabliet

Ak sa užívateľka oneskorí s užitím tablety o menej ako 12 hodín, antikoncepcná ochrana nie je znížená. Žena má užiť tabletu hneď, ako si spomenie a ďalšie tablety má užiť v obvyklom čase.

Ak sa užívateľka oneskorí s užitím tablety o viac ako 12 hodín, antikoncepcná ochrana môže byť znížená. Postup pri vynechaní tabliet sa môže riadiť nasledujúcimi dvoma základnými pravidlami:

- užívanie tabliet sa nikdy nesmie prerušiť na dlhšie ako 7 dní
- na dosiahnutie adekvátnej supresie osi hypotalamus-hypofýza-vaječníky je potrebných 7 dní neprerušenia užívania tabliet.

V súlade s tým sa môžu v každodennej praxi poskytnúť nasledujúce odporúčania:

- 1. týždeň

Užívateľka má užiť poslednú vynechanú tabletu hneď, ako si spomenie, aj keby to znamenalo užitie dvoch tabliet súčasne. Potom pokračuje v užívaní tabliet v obvyklom čase. Okrem toho má počas nasledujúcich 7 dní používať bariérovú metódu, ako je prezervatív. Ak došlo v predchádzajúcich 7 dňoch k pohlavnému styku, musí sa zvážiť možnosť tehotenstva. Čím viac tabliet sa vynechá a čím viac sa vynechanie užitia bližšie k pravidelnému intervalu bez tabliet, tým vyššie je riziko otehotnenia.

- 2. týždeň

Užívateľka má užiť poslednú vynechanú tabletu hneď, ako si spomenie, aj keby to znamenalo užiť dve tablety súčasne. Potom pokračuje v užívaní tabliet v obvyklom čase. Za predpokladu, že žena užívala tablety správne počas 7 dní pred prvou vynechanou tabletou, nie je potrebné používať ďalšie antikoncepcné opatrenia. Ak však vynechala viac ako 1 tabletu, žene sa má odporučiť, aby počas 7 dní používala ďalšie opatrenia.

- 3. týždeň

Riziko zníženej spoľahlivosti je bezprostredné kvôli blížiacemu sa 7-dňovému intervalu bez tabliet. Úpravou režimu užívania tabliet sa však dá stále zabrániť zníženej antikoncepcnej ochrane. Dodržiavaním ktorejkoľvek z nasledujúcich dvoch možností nie je preto potrebné používať ďalšie antikoncepcné opatrenia za predpokladu, že žena počas 7 dní pred prvou vynechanou tabletou užila všetky tablety správne. Ak to tak nie je, musí zvoliť prvú z nasledujúcich dvoch možností a používať navyše ďalšie opatrenia aj počas nasledujúcich 7 dní.

- Užívateľka má užiť poslednú vynechanú tabletu hneď, ako si spomenie, aj keby to znamenalo užiť dve tablety súčasne. Potom pokračuje v užívaní tabliet v obvyklom čase. Ďalší blister sa musí začať užívať hneď, ako sa spotrebuje aktuálny blister, t. j. medzi baleniami nie je žiadna prestávka. Užívateľka pravdepodobne nebude mať krvácanie z vynechania až do konca druhého balenia, ale v dňoch užívania tabliet sa môže objaviť špinenie alebo medzimenštruačné krvácanie.
- Užívateľke sa tiež môže odporučiť, aby prestala užívať tablety zo súčasného blistra. Potom musí dodržať interval bez tabliet až 7 dní vrátane dní, kedy tablety vynechala, a následne pokračovať s ďalším blistrom.

Ak žena vynechá tablety a následne sa u nej počas prvého bežného intervalu bez tabliet nedostaví krvácanie z vynechania, je potrebné zvážiť možnosť tehotenstva.

Postup v prípade gastrointestinálnych ťažkostí

V prípade závažných gastrointestinálnych ťažkostí (napr. vracania alebo hnačka) nemusí byť vstrebávanie úplné a je potrebné prijať ďalšie antikoncepcné opatrenia. Ak sa vracanie objaví do 3-4 hodín po užití tablety, čo najskôr sa má užiť nová (náhradná) tableta. Ak je to možné, nová tableta sa má užiť do 12 hodín od zvyčajného času užívania tablety. Ak uplynie viac ako 12 hodín, platí odporúčanie týkajúce sa vynechania tabliet uvedené v časti 4.2 „Postup pri vynechaní tabliet“. Ak žena nechce zmeniť svoj bežný režim užívania tabliet, musí užiť ďalšiu tabletu (tablety) z iného blistra.

Oddialenie krvácania z vynechania

Na oddialenie menštruácie musí žena pokračovať v užívaní ďalšieho blistra Emie bez prestávky v užívaní tabliet. Predĺženie môže trvať tak dlho, ako si želá, až do využitia druhého balenia. Počas predĺženia sa u ženy môže objaviť medzimenštruačné krvácanie alebo špinenie. Pravidelné užívanie Emie sa potom obnoví po obvyklom 7-dňovom intervale bez tabliet.

Ak chce žena presunúť menštruáciu na iný deň v týždni, než na aký je zvyknutá pri súčasnej schéme, je možné jej odporučiť skrátiť si nadchádzajúci interval bez tabliet o toľko dní, o koľko chce. Čím kratší bude interval, tým vyššie je riziko, že nedostane krvácanie z vynechania a že počas užívania nasledujúceho balenia sa u nej objaví medzimenštruačné krvácanie a špinenie (rovnako ako pri oddialení menštruácie).

Osobitné skupiny pacientov

Pediatrická populácia

Emie je indikovaná až po prvej menštruácii. Na základe epidemiologických údajov zozbieraných od viac ako 2 000 dospievajúcich žien mladších ako 18 rokov neexistujú žiadne údaje, ktoré by naznačovali, že bezpečnosť a účinnosť v tejto mladej vekovej skupine je odlišná od bezpečnosti a účinnosti u žien starších ako 18 rokov.

Starší pacienti

Emie nie je indikovaná po menopauze.

Porucha funkcie pečene

Emie je kontraindikovaná u žien so závažným ochorením pečene. Pozri tiež časti 4.3 a 5.2.

Porucha funkcie obličiek

Emie je kontraindikovaná u žien so závažnou renálnou insuficienciou alebo akútnym zlyhaním obličiek. Pozri tiež časti 4.3 a 5.2.

Spôsob podávania

Filmom obalené tablety sú určené na perorálne použitie.

Emie sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla, v prípade potreby zapíť malým množstvom vody.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo (liečivá) alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Kombinovaná hormonálna antikoncepcia (CHC) sa nemá používať v nasledujúcich prípadoch. Ak sa niektorý z týchto stavov objaví prvýkrát počas užívania CHC, užívanie lieku sa má okamžite ukončiť:

- Prítomnosť alebo riziko venózne tromboembólie (VTE)
 - Venózna tromboembólia - prítomná VTE (pri užívaní antikoagulancií) alebo v anamnéze (napr. hlboká žilová trombóza (*deep venous thrombosis*, DVT) alebo pľúcna embólia (PE)).
 - Známa dedičná alebo získaná predispozícia pre vznik venózne tromboembólie, ako napr. rezistencia voči APC (vrátane faktora V Leiden), deficit antitrombínu III, deficit proteínu C, deficit proteínu S.
 - Závažný chirurgický zákrok s dlhodobou imobilizáciou (pozri časť 4.4).
 - Vysoké riziko vzniku venózne tromboembólie v dôsledku prítomnosti viacerých rizikových faktorov (pozri časť 4.4).
- Prítomnosť alebo riziko arteriálnej tromboembólie (ATE)
 - Arteriálna tromboembólia – prítomná arteriálna tromboembólia, arteriálna tromboembólia v anamnéze (napr. infarkt myokardu) alebo prodromálny stav (napr. *angina pectoris*).
 - Cerebrovaskulárne ochorenie – prítomná cievna mozgová príhoda, cievna mozgová príhoda v anamnéze alebo prodromálny stav (napr. tranzitórny ischemický atak, TIA).
 - Známa dedičná alebo získaná predispozícia pre vznik arteriálnej tromboembólie, ako napr. hyperhomocysteinémia a antifosfolipidové protilátky (antikardiolipínové protilátky, lupusové antikoagulancium).
 - Migréna s ložiskovými neurologickými symptómami v anamnéze
 - Vysoké riziko arteriálnej tromboembólie v dôsledku viacerých rizikových faktorov (pozri časť 4.4) alebo prítomnosti jedného závažného rizikového faktora, ako je: *diabetes mellitus* s cievnymi príznakmi, závažná hypertenzia alebo závažná dyslipoproteinémia.
- Prítomnosť alebo anamnéza závažného ochorenia pečene, pokiaľ sa hodnoty funkcie pečene nevrátili do normálu.
- Závažná renálna insuficiencia alebo akútne zlyhanie obličiek.
- Prítomnosť alebo anamnéza nádorov pečene (benígnych alebo malígnych).
- Známe malignity ovplyvnené pohlavnými steroidmi alebo podozrenie na ne (napr. pohlavných orgánov alebo prsníkov).
- Nediagnostikované vaginálne krvácanie.

Súbežné užívanie Emie s liekmi obsahujúcimi ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir, liekmi obsahujúcimi glekaprevir/pibrentasvir alebo sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir je kontraindikované (pozri časť 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Upozornenia

- Ak je prítomný ktorýkoľvek z nižšie uvedených stavov alebo rizikových faktorov, vhodnosť lieku Emie sa má so ženou prediskutovať.
- V prípade zhoršenia alebo prvého výskytu ktoréhokoľvek z týchto stavov alebo rizikových faktorov sa má žena obrátiť na svojho lekára, ktorý určí, či sa má užívanie lieku Emie ukončiť.
- V prípade podozrenia na VTE alebo ATE alebo ich potvrdenia sa má užívanie kombinovanej hormonálnej antikoncepcie ukončiť. V prípade začatia antikoagulačnej liečby sa má začať s vhodnou alternatívnou antikoncepciou z dôvodu teratogénnych účinkov antikoagulačnej liečby (kumaríny).
- Poruchy krvného obehu.

Riziko vzniku venózne tromboembólie (VTE)

Používanie ktorejkoľvek kombinovanej hormonálnej antikoncepcie (CHC) zvyšuje riziko venózne tromboembólie (VTE) v porovnaní s jej neužívaním. **Lieky, ktoré obsahujú levonorgestrel, norgestimát alebo noretisterón, sú spojené s najnižším rizikom VTE. Ostatné lieky, ako napríklad Emie, môžu toto riziko zvyšovať až dvojnásobne. Rozhodnutie používať ktorýkoľvek iný liek, ako liek s najnižším rizikom výskytu VTE sa má urobiť iba po konzultácii so ženou, aby sa zaručilo, že rozumie riziku vzniku VTE pri užívaní Emie, ako jej aktuálne rizikové faktory ovplyvňujú toto riziko a že jej riziko vzniku VTE je najvyššie v prvom roku užívania. Sú taktiež určité záznamy o tom, že sa toto riziko zvyšuje pri opätovnom začatí používania CHC po prerušení používania trvajúcom 4 týždne alebo dlhšie.**

U približne 2 z 10 000 žien, ktoré nepoužívajú CHC a nie sú gravidné, vznikne VTE v priebehu jedného roka. Avšak u každej jednej ženy môže byť toto riziko oveľa vyššie v závislosti od prítomných rizikových faktorov (pozri obrázok 1).

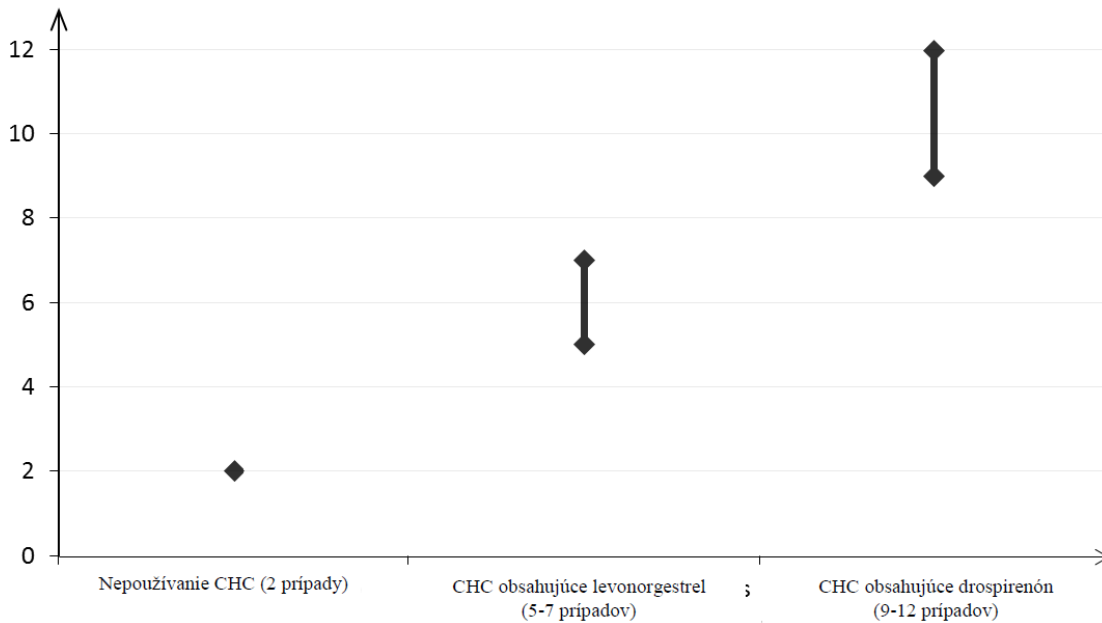
Odhaduje sa*, že VTE sa vyskytne v priebehu prvého roka u 9 až 12 žien z 10 000 žien, ktoré používajú CHC obsahujúcu drospirenón, v porovnaní s približne 6** ženami, ktoré používajú CHC obsahujúcu levonorgestrel.

V oboch prípadoch je počet výskytov VTE za rok nižší ako počet očakávaný u žien počas gravidity alebo v období po pôrode.

VTE sa môže v 1-2 % prípadov skončiť smrťou.

*Tieto incidencie boli odhadnuté zo všetkých údajov z epidemiologických štúdií, použitím relatívnych rizík pre rôzne lieky v porovnaní s CHC obsahujúcou levonorgestrel.

**Stredný bod rozpätia 5-7 (prípadoch) na 10 000 ženských rokov (ŽR), založený na relatívnom riziku kombinovanej hormonálnej antikoncepcie (CHC) obsahujúcej levonorgestrel oproti približne 2,3 až 3,6 u nepoužívateľiek.

Obrázok 1 Počet VTE udalostí na 10 000 žien počas prvého rokaPočet prípadov
VTE

U používateľiek CHC bol mimoriadne zriedkavo hlásený výskyt trombózy v iných krvných cievach, napr. v pečenných, mezenterických, obličkových alebo sietnicových žilách a tepnách.

Rizikové faktory vzniku VTE

Riziko vzniku venózných tromboembolických komplikácií u používateľiek CHC sa môže podstatne zvýšiť u ženy s ďalšími rizikovými faktormi, najmä ak ide o viacero rizikových faktorov (pozri tabuľku 1).

Emie je kontraindikovaná, ak má žena viacero rizikových faktorov, ktoré ju vystavujú vysokému riziku vzniku venóznej trombózy (pozri časť 4.3). Ak má žena viac ako jeden rizikový faktor, je možné, že náraste rizika môže byť väčší než súčet jednotlivých faktorov – v takomto prípade sa má zvážiť jej celkové riziko výskytu VTE. Ak sa pomer prínosov a rizík považuje za negatívny, CHC sa nemá predpisovať (pozri časť 4.3).

Tabuľka 1: Rizikové faktory pre vznik VTE

Rizikový faktor	Poznámka
Obezita (index telesnej hmotnosti nad 30 kg/m ²)	Riziko sa výrazne zvyšuje s narastajúcim BMI. Obzvlášť dôležité je to zvážiť, ak sú prítomné aj ďalšie rizikové faktory.
Dlhodobá imobilizácia, závažný chirurgický zákrok, akýkoľvek chirurgický zákrok na nohách alebo panve, neurochirurgický zákrok alebo závažný úraz Poznámka: dočasná imobilizácia vrátane cestovania leteckou dopravou trvajúcou > 4 hodiny môže byť tiež rizikovým faktorom pre vznik VTE,	V týchto prípadoch sa odporúča prerušiť užívanie tablety (v prípade plánovaného chirurgického zákroku najmenej štyri týždne pred zákrokom) a pokračovať v ňom najsôr dva týždne po úplnom obnovení pohyblivosti. Má sa používať iný spôsob antikoncepcie, aby sa zabránilo neželanej gravidite. Ak sa užívanie Emie nepreruší včas, má sa zvážiť antitrombotická liečba.

najmä u žien s ďalšími rizikovými faktormi.	
Pozitívna rodinná anamnéza (akýkoľvek výskyt venózne tromboembólie u súrodenca alebo rodiča najmä v relatívne mladom veku, napr. pred 50-tym rokom)	Ak existuje podozrenie na dedičnú predispozíciu, ženu musí pred rozhodnutím o používaní akejkolvek CHC vyšetriť odborný lekár.
Iné zdravotné stavy spojené s VTE	Nádorové ochorenie, systémový <i>lupus erythematosus</i> , hemolyticko-uremický syndróm, chronické zápalové ochorenie čriev (Crohnova choroba alebo ulcerózna kolitída) a kosáčikovitá anémia.
Zvyšujúci sa vek	Najmä nad 35 rokov.

Neexistuje žiadna zhoda ohľadom možnej úlohy kŕčových žíl a povrchovej tromboflebitídy pri vzniku alebo progresii venózne trombozy.

Musí sa zväziť zvýšené riziko vzniku tromboembólie počas gravidity a najmä počas obdobia šesťnedeľa (informácie o „Gravidite a laktácii“, pozri časť 4.6).

Príznaky VTE (hlboká venózna tromboza a pľúcna embólia)

V prípade príznakov sa má žene odporučiť, aby bezodkladne vyhľadala lekársku pomoc a informovala lekára, že užíva CHC.

Príznaky hlbkej žilovej trombozy (DVT) môžu zahŕňať:

- jednostranný opuch nohy a/alebo chodidla alebo pozdĺž žily v nohe,
- bolesť alebo citlivosť v nohe, ktorú možno pociťovať iba v stoj alebo pri chôdzi,
- zvýšená teplota v postihnutej nohe; sčervenanie alebo zmena sfarbenia pokožky na nohe.

Príznaky pľúcnej embólie (PE) môžu zahŕňať:

- náhly nástup nevysvetliteľnej dýchavičnosti alebo rýchleho dýchania
- náhly kašeľ, ktorý môže súvisieť s hemoptýzou,
- ostrú bolesť v hrudníku,
- závažný pocit točenia hlavy alebo závrat,
- rýchly alebo nepravidelný srdcový rytmus.

Niektoré z týchto príznakov (napríklad „dýchavičnosť“, „kašeľ“) sú nešpecifické a môžu byť nesprávne interpretované ako častejšie alebo menej závažné udalosti (napr. infekcie dýchacích ciest).

Medzi ďalšie prejavy vaskulárnej oklúzie môžu patriť: náhla bolesť, opuch a mierne zmodranie končatiny.

Ak dôjde k oklúzii v oku, medzi symptómy môžu patriť bezbolestné rozmazané videnie, ktoré môže postupne prechádzať až do straty zraku. Niekedy môže dôjsť k strate zraku takmer okamžite.

Riziko vzniku arteriálnej tromboembólie (ATE)

Epidemiologické štúdie spájajú používanie CHC so zvýšeným rizikom arteriálnej tromboembólie (infarkt myokardu) alebo cievnej mozgovej príhody (napr. prechodný ischemický záchvat, cievna mozgová príhoda). Arteriálne tromboembolické príhody môžu byť smrteľné.

Rizikové faktory pre vznik ATE

Riziko vzniku arteriálnych tromboembolických komplikácií alebo cerebrovaskulárnej príhody u používateľiek CHC sa zvyšuje u žien s rizikovými faktormi (pozri tabuľku nižšie). Emie je kontraindikovaná, ak má žena jeden závažný alebo viacero rizikových faktorov vzniku ATE, ktoré ju

vystavujú vysokému riziku vzniku arteriálnej trombózy (pozri časť 4.3). Ak má žena viac než jeden rizikový faktor, zvýšenie rizika môže byť väčšie než súčet jednotlivých faktorov – v takomto prípade sa má zvážiť jej celkové riziko. Ak sa pomer prínosov a rizík považuje za negatívny, CHC sa nemá predpisovať (pozri časť 4.3).

Tabuľka 2: Rizikové faktory pre vznik ATE

Rizikový faktor	Poznámka
Zvyšujúci sa vek	Najmä nad 35 rokov.
Fajčenie	Ženám sa má odporučiť, aby nefajčili, ak chcú používať CHC. Ženám vo veku nad 35 rokov, ktoré pokračujú vo fajčení, sa má dôrazne odporučiť, aby používali iný spôsob antikoncepcie.
Hypertenzia	
Obezita (index telesnej hmotnosti nad 30 kg/m ²).	Riziko sa výrazne zvyšuje s narastajúcim BMI. To je dôležité najmä u žien s ďalšími rizikovými faktormi.
Pozitívna rodinná anamnéza (akýkoľvek výskyt arteriálnej tromboembólie u súrodenca alebo rodiča, najmä v relatívne mladom veku, napr. pred 50-tym rokom).	Ak existuje podozrenie na dedičnú predispozíciu, ženu musí pred rozhodnutím o používaní akejkoľvek CHC vyšetriť odborný lekár.
Migréna	Zvýšenie frekvencie alebo závažnosti migrény v priebehu užívania CHC (čo môžu byť skoré príznaky cievnej mozgovej príhody) môže byť dôvodom na okamžité prerušenie užívania lieku.
Ďalšie zdravotné stavy spojené s nežiaducimi vaskulárnymi udalosťami.	<i>Diabetes mellitus</i> , hyperhomocysteinémia, choroba srdcových chlopní a atriálna fibrilácia, dyslipoproteinémia a systémový <i>lupus erythematosus</i> .

Príznaky ATE

V prípade príznakov sa má žene odporučiť, aby bezodkladne vyhľadala lekársku pomoc a informovala lekára, že používa CHC.

Príznaky cievnej mozgovej príhody môžu zahŕňať:

- náhla strata citlivosti alebo slabosť tváre, ruky alebo nohy, najmä na jednej strane tela,
- náhle problémy s chôdzou, závrat, strata rovnováhy alebo koordinácie,
- náhla zmätenosť, problémy s rečou alebo jej porozumením,
- náhle problémy so zrakom jedného alebo oboch očí,
- náhla, závažná alebo dlhodobá bolesť hlavy bez známej príčiny,
- strata vedomia alebo mdloba so záchvatom alebo bez neho.

Dočasné príznaky naznačujú, že príhodou je tranzitórny ischemický atak (TIA).

Príznaky infarktu myokardu (IM) môžu zahŕňať:

- bolesť, nepohodlie, tlak, ťažobu, pocit zvierania alebo plnosti v hrudníku, ruke alebo pod hrudnou kosťou,
- nepohodlie vyžarujúce do chrbta, čeľuste, hrdla, ruky, žalúdka,
- pocit plnosti, tráviace ťažkosti alebo dusenie sa,
- potenie, nevoľnosť, vracanie alebo závrat,
- extrémnu slabosť, úzkosť alebo dýchavičnosť,
- rýchly alebo nepravidelný srdcový rytmus.

Nádory

V niektorých epidemiologických štúdiách bolo hlásené zvýšené riziko rakoviny krčka maternice u dlhodobých užívateľiek kombinovanej perorálnej antikoncepcie (*combined oral contraceptives*, COC) (> 5 rokov), ale stále pretrvávajú spory o tom, do akej miery sa dajú tieto nálezy pripísať následkom sexuálneho správania a iných faktorov, ako je ľudský papilomavírus (HPV).

Metaanalýza 54 epidemiologických štúdií uviedla, že u žien, ktoré v súčasnosti užívajú COC, existuje mierne zvýšené relatívne riziko ($RR = 1,24$) diagnostikovania rakoviny prsníka. Nadmerné riziko postupne ustupuje v priebehu 10 rokov po ukončení užívania COC. Keďže rakovina prsníka je u žien mladších ako 40 rokov zriedkavá, nadmerný počet diagnóz rakoviny prsníka u súčasných a nedávnych užívateľiek COC je malý v porovnaní s celkovým rizikom rakoviny prsníka. Tieto štúdie neposkytujú dôkazy o kauzalite. Pozorovaný vzorec zvýšeného rizika môže byť spôsobený skoršou diagnózou rakoviny prsníka u užívateľiek COC, biologickými účinkami COC alebo kombináciou oboch. Rakovina prsníka diagnostikovaná u žien, ktoré niekedy užívali COC, má tendenciu byť klinicky menej pokročilá ako rakovina diagnostikovaná u žien, ktoré ju nikdy neužívali.

V zriedkavých prípadoch boli u užívateľiek COC hlásené benígne nádory pečene a ešte zriedkavejšie malígne nádory pečene. V ojedinelých prípadoch tieto nádory viedli k život ohrozujúcemu vnútrobrušnému krvácaniu. Nádor pečene by sa mal zvážiť v diferenciálnej diagnóze, ak sa u žien užívajúcich COC vyskytne silná bolesť v hornej časti brucha, zväčšenie pečene alebo príznaky vnútrobrušného krvácania.

Pri užívaní COC s vyššími dávkami (50 mikrogramov etinylestradiolu) sa znižuje riziko rakoviny endometria a vaječníkov. Či to platí aj pre COC s nižšími dávkami, ešte zostáva potvrdiť.

Iné stavy

Progestínová zložka v lieku Emie je antagonistka aldosterónu s draslík šetriacimi vlastnosťami. Vo väčšine prípadov sa nepredpokladá zvýšenie hladín draslíka. V klinickej štúdii sa však v priebehu užívania drospirenonu u niektorých pacientok s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie obličiek, ktoré súbežne užívali lieky šetriace draslík, koncentrácie draslíka v sére mierne, ale nie významne zvýšili. Preto sa odporúča kontrolovať hladinu draslíka v sére počas prvého liečebného cyklu u pacientok s renálnou insuficienciou a hladinou draslíka v sére pred liečbou v hornom referenčnom rozmedzí, a to najmä počas súbežného užívania liekov šetriacich draslík. Pozri tiež časť 4.5.

Ženy s hypertriglyceridémiou alebo rodinnou anamnézou tohto ochorenia môžu mať pri užívaní COC zvýšené riziko pankreatitídy.

Hoci sa u mnohých žien užívajúcich COC zaznamenalo malé zvýšenie krvného tlaku, klinicky významné zvýšenia sú zriedkavé. Len v týchto zriedkavých prípadoch je opodstatnené okamžité ukončenie užívania COC. Ak počas užívania COC pri už existujúcej hypertenzii neustále zvýšené hodnoty krvného tlaku alebo významné zvýšenie krvného tlaku dostatočne nereagujú na antihypertenznú liečbu, užívanie COC sa musí ukončiť. Ak sa to považuje za vhodné, užívanie COC sa môže obnoviť, ak sa antihypertenznou liečbou dosiahnu normotenzívne hodnoty krvného tlaku.

V súvislosti s graviditou a užívaním COC bolo hlásené, že nasledujúce stavy sa vyskytli alebo zhoršili, ale potvrdenie v súvislosti s užívaním COC nie je preukázané: žltacka a/alebo svrbenie súvisiace s cholestázou, žľčové kamene, porfýria, systémový *lupus erythematosus*, hemolyticko-uremický syndróm, Sydenhamova chorea, *herpes gestationis*, strata sluchu spôsobená otosklerózou.

U žien s dedičným angioedémom môžu exogénne estrogény vyvolať alebo zhoršiť príznaky angioedému.

Akútne alebo chronické poruchy funkcie pečene si môžu vyžadovať prerušenie užívania COC, kým sa markery funkcie pečene nevrátia do normálu. Opakovaný výskyt cholestatickej žltacky a/alebo svrbenia súvisiaceho s cholestázou, ktoré sa predtým vyskytli počas tehotenstva alebo počas predchádzajúceho užívania pohlavných steroidov, si vyžaduje prerušenie užívania COC.

Hoci COC môžu mať vplyv na periférnu inzulínovú rezistenciu a glukózovú toleranciu, neexistujú dôkazy o potrebe zmeny terapeutického režimu u diabetičiek užívajúcich nízкодávkové COC (obsahujúce < 0,05 mg etinylestradiolu). Diabetičky však musia byť starostlivo sledované, najmä na začiatku užívania COC.

Počas užívania COC bolo hlásené zhoršenie epilepsie, Crohnovej choroby a ulceróznej kolitídy.

Depresívna nálada a depresia sú dobre známe nežiaduce účinky užívania hormonálnej antikoncepcie (pozri časť 4.8). Depresia môže byť závažná a je dobre známym rizikovým faktorom samovražedného správania a samovraždy. Ženy majú byť poučené, aby v prípade zmien nálady a príznakov depresie kontaktovali svojho lekára, vrátane obdobia krátko po začatí liečby.

Niekedy sa môže objaviť chloazma, najmä u žien s anamnézou *chloasma gravidarum*. Ženy so sklonom ku chloazme sa majú počas užívania COC vyhybať expozícii slnečnému alebo ultrafialovému žiareniu.

Lekárske vyšetrenie/konzultácia

Pred začatím alebo opätovným začatím užívania etinylestradiolu/drospirenonu je potrebné urobiť kompletnú anamnézu (vrátane rodinnej anamnézy) a musí sa vylúčiť tehotenstvo. Má sa zmerať krvný tlak a vykonať fyzikálne vyšetrenie s ohľadom na kontraindikácie (pozri časť 4.3) a upozornenia (pozri časť 4.4). Je dôležité upriamiť pozornosť ženy na informácie o venózne a arteriálnej trombóze vrátane rizika užívania Emie v porovnaní s inými CHC, o príznakoch VTE a ATE, o známych rizikových faktoroch a čo robiť v prípade podozrenia na trombózu.

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

Ženy majú byť upozornené, že hormonálna antikoncepcia nechráni pred infekciami vírusom HIV (AIDS) a inými pohlavne prenosnými chorobami.

Znížená účinnosť

Účinnosť COC sa môže znížiť v prípade vynechania tabliet (pozri časť 4.2), gastrointestinálnych ťažkostí (pozri časť 4.2) alebo ak sa súbežne užívajú ďalšie lieky (pozri časť 4.5).

Znížená kontrola cyklu

Pri užívaní ktoréhokoľvek COC sa môže objaviť nepravidelné krvácanie (špinenie alebo medzimenštruačné krvácanie), najmä počas prvých mesiacov užívania. Preto je hodnotenie akéhokoľvek nepravidelného krvácania zmysluplné až po adaptačnom období približne troch cyklov.

Ak nepravidelné krvácania pretrvávajú alebo sa vyskytnú po predtým pravidelných cykloch, musí sa zvážiť možnosť nehormonálne príčiny a indikované sú zodpovedajúce diagnostické opatrenia na vylúčenie malignity alebo tehotenstva. Tieto opatrenia môžu zahŕňať kyretáž.

U niektorých žien sa počas intervalu bez užívania tabliet nemusí objaviť krvácanie z vynechania. Ak sa COC užívala podľa pokynov opísaných v časti 4.2, je nepravdepodobné, že je žena tehotná. Ak sa však COC neužívala podľa týchto pokynov pred prvým vynechaným krvácaním z vynechania alebo ak sa vynechali dve krvácania z vynechania, pred pokračovaním v užívaní COC sa musí vylúčiť tehotenstvo.

Pomocné látky

Tento liek obsahuje laktózu. Pacientky so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú tento liek užívať.

4.5 Liekové a iné interakcie

Poznámka: Na identifikovanie potenciálnych interakcií je potrebné zohľadniť informácie o predpisovaní súbežne užívaných liekov.

Účinky iných liekov na liek Emie 3 mg/0,03 mg filmom obalené tablety

Interakcie sa môžu vyskytnúť s liekmi, ktoré indukujú mikrozomálne enzýmy, čo môže viesť k zvýšenému klírensu pohlavných hormónov a spôsobiť medzimenštruačné krvácanie a/alebo zlyhanie antikoncepcnej ochrany.

Manažment

Indukciu enzýmov možno pozorovať už po niekoľkých dňoch liečby. Maximálna indukcia enzýmov sa zvyčajne pozoruje v priebehu niekoľkých týždňov. Po ukončení liečby liekmi môže indukcia enzýmov pretrvávať približne 4 týždne.

Krátkodobá liečba

Ženy liečené liekmi indukujúcimi enzýmy musia dočasne okrem COC používať navyše bariérovú alebo inú metódu antikoncepcie. Bariérová metóda sa musí používať počas celej doby súbežnej liečby liekmi a 28 dní po jej ukončení. Ak liečba liekmi pretrváva aj po ukončení užívania tabliet z balenia COC, ďalšie balenie COC sa má začať užívať hneď po predchádzajúcom balení bez bežného intervalu bez tabliet.

Dlhodobá liečba

U žien dlhodobo liečených liečivami indukujúcimi pečňové enzýmy sa odporúča iná spoľahlivá nehormonálna metóda antikoncepcie.

V literatúre boli popísané nasledujúce interakcie:

- Látky zvyšujúce klírens COC (znížená účinnosť COC indukciou enzýmov), napr.: Barbituráty, bosentan, karbamazepín, fenytoín, primidón, rifampicín a lieky proti vírusu HIV - ritonavir, nevirapín a efavirenz a pravdepodobne aj felbamát, grizeofulvín, oxkarbazepín, topiramát a preparáty obsahujúce rastlinný liek ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*).

- Látky s premenlivým vplyvom na klírens COC:

Pri súbežnom podávaní s COC mnohé kombinácie inhibítorov HIV proteázy a nenukleozidových inhibítorov reverznej transkriptázy, vrátane kombinácií s inhibítormi HCV (*hepatitis C virus*), môžu zvýšiť alebo znížiť plazmatické koncentrácie estrogénu alebo progesterónu. Celkový účinok týchto zmien môže byť v niektorých prípadoch klinicky významný.

Preto je potrebné oboznámiť sa s informáciami o predpisovaní súbežne podávaných liekov proti HIV/HCV, aby sa identifikovali potenciálne interakcie a akékoľvek súvisiace odporúčania. V prípade akýchkoľvek pochybností majú ženy užívajúce inhibítory proteázy alebo nenukleozidové inhibítory reverznej transkriptázy používať ďalšiu bariérovú antikoncepčnú metódu.

- Látky znižujúce klírens COC (inhibítory enzýmov):

Klinický význam potenciálnych interakcií s inhibítormi enzýmov zostáva neznámy.

Súčasné podávanie silných inhibítorov CYP3A4 môže zvýšiť plazmatické koncentrácie estrogénu alebo progesterónu alebo oboch.

V štúdií s opakovaným podávaním kombinácie drospirenonu (3 mg/deň) / etinylestradiolu (0,02 mg/deň) súbežné podávanie silného inhibítora CYP3A4 ketokonazolu počas 10 dní zvýšilo AUC_{0-24h} drospirenonu a etinylestradiolu 2,7-násobne, respektíve 1,4-násobne.

Ukázalo sa, že dávky etorikoxibu 60 až 120 mg/deň zvyšujú plazmatické koncentrácie etinylestradiolu 1,4 až 1,6-násobne, ak sa užívajú súbežne s kombinovanou hormonálnou antikoncepciou obsahujúcou 0,035 mg etinylestradiolu.

Účinky Emie 3 mg/0,03 mg filmom obalené tablety na iné lieky

COC môžu ovplyvniť metabolizmus niektorých iných liečiv. Preto sa môžu koncentrácie v plazme a tkanivách buď zvýšiť (napr. cyklosporín), alebo znížiť (napr. lamotrigín).

Na základe interakčných štúdií *in vivo* u dobrovoľníčok užívajúcich omeprazol, simvastatín alebo midazolam ako markerové substráty je klinicky významná interakcia drospirenonu v dávkach 3 mg s metabolizmom iných liečiv sprostredkovaným cytochrómom P450 nepravdepodobná.

Klinické údaje naznačujú inhibíciu klírensu substrátov CYP1A2 etinylestradiolom, čo vedie k slabému (napr. teofylín) alebo miernemu (napr. tizanidín) zvýšeniu ich plazmatickej koncentrácie.

Farmakodynamické interakcie

Počas klinických štúdií s pacientkami liečenými na infekcie vírusom hepatitídy C (HCV) liekmi obsahujúcimi ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir s ribavirínom alebo bez neho sa zvýšenie transamináz (alanínaminotransferáza, ALT) vyššie ako 5-násobok hornej hranice normálu (ULN) vyskytovalo významne častejšie u žien užívajúcich lieky obsahujúce etinylestradiol, ako je kombinovaná hormonálna antikoncepcia (CHC). Okrem toho sa zvýšenie ALT pozorovalo aj u pacientok liečených glekaprevirom/pibrentasvirom alebo sofosbuvírom/velpatasvirom/voxilaprevirom u žien užívajúcich lieky obsahujúce etinylestradiol, ako je CHC (pozri časti 4.3).

Preto musia užívateľky Emie pred začatím liečby týmito kombinovanými liekovými režimami prejsť na alternatívnu metódu antikoncepcie (napr. antikoncepciu iba s progestagénom alebo nehormonálne metódy). Liečbu etinylestradiolom/drospirenonom možno obnoviť 2 týždne po ukončení liečby týmito kombinovanými liekovými režimami.

U pacientiek bez renálnej insuficiencie súbežné užívanie drospirenonu a ACE inhibítorov alebo nesteroidných antiflogistík (*non-steroidal antiinflammatory drugs*, NSAID) nepreukázalo významný vplyv na hladinu draslíka v sére. Súbežné užívanie etinylestradiolu/drospirenonu s antagonistami aldosterónu alebo draslík šetriacimi diuretikami sa však neskúmalo. V tomto prípade sa musí hladina draslíka v sére vyšetriť počas prvého liečebného cyklu. Pozri tiež časť 4.4.

Laboratórne testy

Užívanie antikoncepčných steroidov môže ovplyvniť výsledky niektorých laboratórnych testov vrátane biochemických parametrov pečenej, tyreoidálnych, adrenálnych a renálnych funkcií, plazmatických koncentrácií (väzbových) proteínov napr. globulínu viažuceho kortikosteroidy a lipidových/lipoproteínových frakcií, parametrov metabolizmu sacharidov a parametrov koagulácie a fibrinolýzy. Zmeny vo všeobecnosti zostávajú v rámci normálneho laboratórneho rozmedzia. Drospirenon spôsobuje zvýšenie plazmatickej aktivity renínu a plazmatického aldosterónu v dôsledku jeho miernej antimineralokortikoidnej aktivity.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Emie nie je indikovaná počas tehotenstva.

Ak dôjde k otehotneniu počas užívania Emie, liečba sa musí okamžite ukončiť. Rozsiahle epidemiologické štúdie neodhalili ani zvýšené riziko vrodených chýb u detí narodených ženám, ktoré užívali COC pred otehotnením, ani teratogénny účinok, ak sa COC užívala neúmyselne počas tehotenstva.

Štúdie na zvieratách preukázali nežiaduce účinky počas gravidity a laktácie (pozri časť 5.3). Na základe týchto údajov o zvieratách nemožno vylúčiť nežiaduce účinky spôsobené hormonálnym účinkom liečiv. Všeobecné skúsenosti s COC počas tehotenstva však neposkytli dôkazy o konkrétnom nežiaducom účinku na ľudí.

Dostupné údaje týkajúce sa užívania etinylestradiolu/drospirenonu počas gravidity sú príliš obmedzené na to, aby umožňovali vyvodiť závery týkajúce sa negatívnych účinkov Emie na graviditu, zdravie plodu alebo novorodenca. Doteraz nie sú k dispozícii žiadne relevantné epidemiologické údaje.

Pri opätovnom začatí užívania Emie je potrebné zvážiť zvýšené riziko VTE v období po pôrode (pozri časti 4.2 a 4.4).

Dojčenie

COC môže ovplyvniť laktáciu, pretože môže znižovať množstvo a meniť zloženie materského mlieka. Preto sa užívanie COC vo všeobecnosti neodporúča, kým dojčiaca matka úplne neodstaví svoje dieťa. Počas užívania COC sa môže do mlieka vylučovať malé množstvá antikoncepčných steroidov a/alebo ich metabolitov. Tieto množstvá môžu mať vplyv na dieťa.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neboli vykonané žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. U užívateľiek COC sa nepozorovali žiadne účinky na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Závažné nežiaduce účinky u užívateľiek COC sú uvedené aj v časti 4.4.

Počas užívania lieku Emie boli hlásené nasledujúce nežiaduce reakcie:

Trieda orgánového systému (MedDRA)	Časté ($\geq 1/100$ až < 1/10)	Menej časté ($\geq 1/1\,000$ až < 1/100)	Zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až < 1/1\,000)	Neznáme (frekvencia sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)
Poruchy imunitného systému			hypersenzitivita, astma	zhoršenie príznakov vrodeného a získaného angioedému
Psychiatrické poruchy	depresívna nálada	zvýšené libido, znížené libido		
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy			
Poruchy ucha a labyrintu			hypoakúzia	
Poruchy ciev	migréna	hypertenzia, hypotenzia	venózna tromboembólia (VTE),	

			arteriálna tromboembólia (ATE)	
Poruchy gastrointestinálneho traktu	nauzea	vracanie, hnačka		
Poruchy kože a podkožného tkaniva		akné, ekzém, pruritus, alopecia	<i>erythema nodosum, erythema multiforme</i>	
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	poruchy menštruačného cyklu, medzimenštruačné krvácanie, bolesť prsníkov, citlivosť prsníkov, vaginálny výtok, vulvovaginálna kandidóza	zväčšenie prsníkov, vaginálna infekcia	výtok z prsníkov	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		zadržiavanie tekutín, prírastok telesnej hmotnosti, zníženie telesnej hmotnosti		

Opis vybraných nežiaducich reakcií

U žien používajúcich CHC sa pozorovalo zvýšené riziko vzniku arteriálnych a venózných trombotických a tromboembolických udalostí vrátane infarktu myokardu, cievnej mozgovej príhody, prechodných ischemických záchvatov, venózne trombozy a pľúcnej embólie, ktoré sú podrobnejšie uvedené v časti 4.4.

U žien užívajúcich COC boli hlásené nasledujúce závažné nežiaduce udalosti, ktoré sú opísané v časti 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní:

- venózne tromboembolické poruchy;
- arteriálne tromboembolické poruchy;
- hypertenzia;
- nádory pečene;
- výskyt alebo zhoršenie stavov, pri ktorých súvislosť s užívaním COC nie je jednoznačná: Crohnova choroba, ulcerózna kolitída, epilepsia, myóm maternice, porfýria, systémový *lupus erythematosus*, *herpes gestationis*, Sydenhamova chorea, hemolyticko-uremický syndróm, cholestatická žltáčka;
- chloazma;
- akútne alebo chronické poruchy funkcie pečene si môžu vyžadovať prerušenie užívania COC, kým sa markery funkcie pečene nevrátia do normálu.
- u žien s dedičným angioedémom môžu exogénne estrogény vyvolať alebo zhoršiť príznaky angioedému.

Frekvencia diagnózy rakoviny prsníka je u užívateľiek COC veľmi mierne zvýšená. Keďže rakovina prsníka je u žien mladších ako 40 rokov zriedkavá, zvýšený počet diagnostikovanej rakoviny prsníka je v pomere k celkovému riziku rakoviny prsníka malý. Príčinná súvislosť s užívaním COC nie je známa. Ďalšie informácie nájdete v častiach 4.3 a 4.4.

Interakcie

Interakcie perorálnej antikoncepcie s inými liečivami (induktory enzýmov) môžu spôsobiť medzimenštruačné krvácanie a/alebo zlyhanie antikoncepcnej ochrany (pozri časť 4.5).

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

S predávkovaním etinylestradiolom/drospirenónom ešte nie sú skúsenosti. Na základe celkových skúseností s kombinovanou perorálnou antikoncepciou sa môžu v tomto prípade vyskytnúť príznaky ako nauzea, vracanie a krvácanie z vynechania. Krvácanie z vynechania sa môže objaviť aj u dievčat pred menarché, ktoré tento liek užijú omylom. Antidotá neexistujú a ďalšia liečba má byť symptomatická.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Gestagény a estrogény, fixné kombinácie, ATC kód: G03AA12

Antikoncepčný účinok lieku Emie je založený na interakcii rôznych faktorov, z ktorých najdôležitejšie sa ukazujú inhibícia ovulácie a zmeny v endometriu.

Emie je kombinovaná perorálna antikoncepcia s etinylestradiolom a gestagénom drospirenónom. V terapeutickej dávke má drospirenón aj antiandrogénne a mierne antimineralokortikoidné vlastnosti. Nemá žiadnu estrogénnu, glukokortikoidnú ani antiglukokortikoidnú aktivitu. Na základe toho je farmakologický profil drospirenónu veľmi podobný prirodzenému hormónu progesterónu.

Klinické štúdie naznačujú, že mierne antimineralokortikoidné vlastnosti etinylestradiolu/drospirenónu vedú k miernemu antimineralokortikoidnému účinku.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Drospirenón

Absorpcia

Perorálne podaný drospirenón sa rýchlo a takmer úplne vstrebáva. Maximálne koncentrácie liečiva v sére približne 38 ng/ml sa dosiahnu približne za 1-2 hodiny po jednorazovom užití. Biologická dostupnosť je medzi 76 a 85 %. Súbežné požitie jedla nemá žiaden vplyv na biologickú dostupnosť drospirenónu.

Distribúcia

Po perorálnom podaní hladiny drospirenónu v sére klesajú s terminálnym polčasom rozpadu 31 hodín. Drospirenón sa viaže na sérový albumín a neviaže sa na globulín viažuci pohlavné hormóny (*sex hormone binding globulin*, SHBG) ani na globulín viažuci kortikoidy (*corticoid binding globulin*, CBG). Iba 3-5 % celkovej sérovej koncentrácie liečiva je prítomných vo forme voľného steroidu. Zvýšenie SHBG vyvolané

etinylestradiolom neovplyvňuje väzbu drospirenonu na sérové bielkoviny. Priemerný zdanlivý distribučný objem drospirenonu je $3,7 \pm 1,2$ l/kg.

Biotransformácia

Drospirenon sa po perorálnom podaní rozsiahlo metabolizuje. Hlavnými metabolitmi v plazme sú kyslé formy drospirenonu, ktoré vznikajú otvorením laktónového kruhu, a 4,5-dihydrodrospirenon-3-sulfát, ktorý vzniká redukciou a následnou sulfatáciou. Drospirenon podlieha tiež oxidačnému metabolizmu katalyzovanému CYP3A4.

Drospirenon je schopný v *in vitro* podmienkach slabo až stredne silne inhibovať enzýmy cytochrómu P450 CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 a CYP3A4.

Eliminácia

Rýchlosť metabolického klírensu drospirenonu v sére je $1,5 \pm 0,2$ ml/min/kg. Drospirenon sa v nezmenenej forme vylučuje iba v stopových množstvách. Metabolity drospirenonu sa vylučujú stolicou a močom s vylučovacím koeficientom približne 1,2 až 1,4. Polčas vylučovania metabolitov močom a stolicou je približne 40 hodín.

Rovnovážny stav

Počas liečebného cyklu sa maximálna rovnovážna koncentrácia drospirenonu v sére približne 70 ng/ml dosiahne po približne 8 dňoch liečby. V dôsledku pomeru terminálneho polčasu a dávkovacieho intervalu sa koncentrácie drospirenonu v sére zvýšia približne trojnásobne.

Osobitné populácie

Porucha funkcie obličiek

Hladiny drospirenonu v sére v rovnovážnom stave u žien s miernou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu CL_{cr} 50-80 ml/min) boli porovnateľné s hladinami u žien s normálnou funkciou obličiek. Hladiny 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 so ženami s normálnou funkciou obličiek. Liečbu drospirenonom dobre tolerovali aj ženy s miernou a stredne závažnou poruchou funkcie obličiek. Liečba drospirenonom nepreukázala žiadny klinicky významný vplyv na koncentráciu draslíka v sére.

Porucha funkcie pečene

U dobrovoľníčok so stredne závažnou poruchou funkcie pečene bol v štúdií s jednorazovým podaním pozorovaný približne 50%-ný pokles klírensu po perorálnom podaní (CL/F) v porovnaní s dobrovoľníčkami s normálnou funkciou pečene. Pozorované zníženie klírensu drospirenonu u dobrovoľníčok so stredne závažnou poruchou funkcie pečene nevyústilo do žiadnych zjavných rozdielov koncentrácií sérového draslíka. Zvýšenie koncentrácií sérového draslíka nad hornú hranicu normy sa nepozorovalo dokonca ani u diabetičiek pri súbežnej liečbe spironolaktómom (dva predispozičné faktory zvyšujúce náchylnosť na hyperkaliémiu). To vedie k záveru, že drospirenon je u pacientok s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh B) dobre tolerovaný.

Etnické skupiny

Neboli pozorované klinicky významné rozdiely vo farmakokinetike drospirenonu a etinylestradiolu medzi Japonkami a bielymi ženami.

Etinylestradiol

Absorpcia

Etinylestradiol sa po požití rýchlo a úplne vstrebáva. Po podaní 30 mikrogramov sa maximálne plazmatické koncentrácie 100 pg/ml dosiahnu 1 až 2 hodiny po požití. Etinylestradiol podlieha rozsiahlemu first-pass efektu, ktorý vykazuje veľkú interindividuálnu variabilitu. Absolútna biologická dostupnosť je približne 45 %.

Distribúcia

Etinylestradiol má zdanlivý distribučný objem 5 l/kg a väzba na plazmatické bielkoviny je približne 98 %. Etinylestradiol indukuje hepatálnu syntézu SHBG a CBG. Počas liečby s 30 mikrogramami etinylestradiolu sa plazmatická koncentrácia SHBG zvyšuje zo 70 na približne 350 nmol/l. Etinylestradiol prechádza v malom množstve do materského mlieka (0,02 % dávky).

Biotransformácia

Etinylestradiol podlieha významnému first-pass metabolizmu v črevách a pečeni. Etinylestradiol sa primárne metabolizuje aromatickou hydroxyláciou, pričom vzniká široká škála hydroxylovaných a metylovaných metabolitov, ktoré sú prítomné ako voľné metabolity a ako konjugáty s glukuronidmi a sulfátom. Rýchlosť metabolického klírensu etinylestradiolu je približne 5 ml/min/kg.

In vitro je etinylestradiol reverzibilný inhibítor CYP2C19, CYP1A1 a CYP1A2, ako aj inhibítor mechanizmu účinku CYP3A4/5, CYP2C8 a CYP2J2.

Eliminácia

Etinylestradiol sa v nezmenenej forme nevylučuje vo významnej miere. Metabolity etinylestradiolu sa vylučujú močom a žlčou v pomere 4:6. Polčas vylučovania metabolitov je približne 1 deň. Polčas eliminácie je 20 hodín.

Rovnovážny stav

Rovnovážny stav sa dosiahne v druhej polovici liečebného cyklu a sérové hladiny etinylestradiolu sa zvýšia približne 1,4 až 2,1-násobne.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

U laboratórnych zvierat sa účinky drospirenónu a etinylestradiolu obmedzili na tie, ktoré sa spájajú so známym farmakologickým pôsobením. Štúdie reprodukčnej toxicity odhalili najmä embryotoxické a fetotoxické účinky u zvierat, ktoré sú považované za druhovo špecifické. Pri expozíciách presahujúcich expozície u používateľiek etinylestradiolu/drospirenónu sa pozorovali účinky na pohlavnú diferenciáciu u plodov potkanov, ale nie u opíc.

Hodnotenie environmentálneho rizika (*environmental risk assessment, ERA*)

Štúdie hodnotenia environmentálneho rizika ukázali, že etinylestradiol a drospirenón môžu predstavovať riziko pre vodné prostredie (pozri časť 6.6).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

monohydrát laktózy
predželatinový škrob
povidón K30
stearát horečnatý (E 470b)
kukuričný škrob

Obal tablety:

hypromelóza 2910
makrogol 400
mastenec (E 553b)
oxid titaničitý (E 171)

žltý oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompability

Neaplikovateľné.

6.2 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Škatuľka s trojito laminovaným hliníkovým vreckom obsahujúcim jeden PVC/PVdC-Al blister s 21 filmom obalenými tabletami a 1 g silikagélového vysúšadla.

Veľkosti balenia:

1 x 21 filmom obalených tabliet

3 x 21 filmom obalených tabliet

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 REGISTRÁCII

HEATON k.s.
Na Pankráci 332/14
140 00 Praha 4
Česká republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

17/0263/26-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

06/2026