

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Rhonya 3 mg/0,02 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

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

Pomocná látka se známým účinkem:

Jedna potahovaná tableta obsahuje 41,80 mg laktosy (ve formě monohydrátu).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Růžové, kulaté

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Perorální kontraceptivum

Rozhodnutí předepsat přípravek Rhonya by mělo být provedeno po zvážení jednotlivých současných rizikových faktorů ženy, zvláště rizikových faktorů pro žilní tromboembolismus (VTE), a toho, jaké je riziko VTE u přípravku Rhonya v porovnání s dalšími přípravky CHC (viz body 4.3 a 4.4).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Jak se přípravek Rhonya užívá

Tablety se musí užívat každý den přibližně ve stejnou dobu, v případě potřeby se zapíjejí malým množstvím tekutiny, v pořadí vytištěném na balení blistru.

Jedna tableta přípravku Rhonya se užívá denně po dobu 21 po sobě následujících dnů. Užívání z nového blistru začíná po sedmidenním intervalu bez užívání tablet, během kterého dojde ke krvácení z vysazení. Krvácení z vysazení obvykle začíná za 2 až 3 dny po poslední tabletě a nemusí skončit před zahájením dalšího blistru.

Jak zahájit užívání přípravku Rhonya

- Hormonální kontraceptivum nebylo dříve používáno (v minulém měsíci)

Užívání tablet musí začít v den 1 přirozeného menstruačního cyklu ženy (tj. první den jejího menstruačního krvácení).

- Přechod z jiného kombinovaného hormonálního kontraceptiva (kombinovaného perorálního kontraceptiva (COC), vaginálního kroužku, nebo transdermální náplasti)

Žena by měla zahájit užívání přípravku Rhonya nejlépe následující den po užití poslední aktivní tablety (poslední tableta obsahující léčivé látky) jejího předchozího COC, ale nejpozději v den následující po obvyklém intervalu bez užívání tablet nebo po období užívání placebo-tablet předchozího COC. V případě používání vaginálního kroužku nebo transdermální náplasti by měla žena zahájit užívání přípravku Rhonya nejlépe v den jejich odstranění, ale nejpozději v době, kdy by mělo dojít k jejich další aplikaci/zavedení.

- Přechod z kontracepční metody obsahující pouze progestagen (pilulka s progestagenem, injekce, implantát) nebo z nitroděložního systému uvolňujícího progestagen („IUS“)

Žena může přejít kterýkoliv den z tablety obsahující pouze progestagen (z implantátu nebo IUS v den jeho vyjmutí, z injekcí v době, kdy by měla být aplikována další injekce), ale ve všech těchto případech je třeba doporučit použít navíc po dobu prvních 7 dnů užívání tablet bariérovou metodu kontracepce.

- Po potratu v prvním trimestru

Žena může začít s užíváním okamžitě. Přitom nemusí používat žádná další antikoncepční opatření.

- Po porodu nebo potratu v druhém trimestru

Ženy je nutno upozornit, aby užívání zahájily mezi 21. až 28. dnem po porodu nebo potratu ve druhém trimestru. Pokud zahájí užívání později, je třeba doporučit, aby navíc používaly bariérovou metodu kontracepce po dobu prvních 7 dnů užívání tablet. Pokud však již došlo k pohlavnímu styku, je nutné vyloučit těhotenství před skutečným začátkem užívání COC, nebo musí žena vyčkat na první menstruační krvácení.

Pokyny pro kojící ženy viz bod 4.6.

Postup při vynechání tablet

Jestliže se žena opozdí s užitím tablety o **méně než 12 hodin**, antikoncepční ochrana se tím nesníží. Žena by si měla vzít tabletu, jakmile si na to vzpomene, a měla by užívat další tablety v obvyklou dobu.

Jestliže se žena opozdí s užitím tablety o **více než 12 hodin**, antikoncepční ochrana se může snížit. Postup při vynechání tablet se může řídit následujícími dvěma základními pravidly:

1. Užívání tablet nesmí být nikdy přerušeno na dobu delší než 7 po sobě následujících dnů.
2. K dosažení odpovídající suprese hypothalamo-hypofýzo-ovariální osy je třeba 7 dnů nepřerušeno užívání tablet.

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

• Týden 1

Žena by si měla vzít poslední zapomenutou tabletu, jakmile si na to vzpomene, i když to bude znamenat vzít si dvě tablety najednou. Poté pokračuje v užívání zbývajících tablet v obvyklou dobu. Navíc je třeba

používat v následujících 7 dnech bariérovou metodu kontracepce jako např. kondom. Pokud došlo v předchozích 7 dnech k pohlavnímu styku, je třeba zvážit možnost otěhotnění. Čím více tablet se zmešká a čím blíže je to fázi bez užívání tablet, tím je vyšší riziko těhotenství.

- **Týden 2**

Žena by si měla vzít poslední zapomenutou tabletu, jakmile si na to vzpomene, i když to bude znamenat vzít si dvě tablety najednou. Poté pokračuje v užívání zbývajících tablet v obvyklou dobu. Pokud žena užívala tablety správně po dobu 7 dnů před první vynechanou tabletou, další kontracepční opatření nejsou nutná. Vynechala-li však žena více než 1 tabletu, je třeba doporučit zvláštní kontracepční opatření po dobu následujících 7 dnů.

- **Týden 3**

Riziko snížené spolehlivosti je vysoké kvůli nadcházejícím 7 dnům intervalu bez tablet.

Přesto však upravením schématu užívání tablet lze předejít snížení kontracepční ochrany. Bude-li se pacientka řídit některým z následujících dvou možných postupů, není třeba používat další kontracepční opatření za předpokladu, že po dobu 7 dnů předcházejících vynechání první tablety užila všechny tablety správně. Není-li tomu tak, žena musí zvolit první z následujících dvou možností a použít navíc další kontracepční opatření po dobu 7 dnů.

1. Žena by si měla vzít poslední zapomenutou tabletu, jakmile si na to vzpomene, i když to bude znamenat vzít si dvě tablety najednou. Poté pokračuje v užívání zbývajících tablet v obvyklou dobu. Užívání z následujícího blistrového balení musí být zahájeno okamžitě po využití předchozího, tzn. mezi blistry není žádná přestávka. Krvácení z vysazení se pravděpodobně dostaví až po využívání druhého blistru, ale během užívání tablet může dojít ke špinění nebo krvácení z průniku.

2. Ženě lze také poradit, aby přerušila užívání tablet ze stávajícího blistrového balení. Tím vznikne interval 7 dnů bez užívání tablet včetně dnů, kdy byly tablety vynechány, a poté následuje užívání z dalšího blistrového balení.

Jestliže žena vynechala tablety a následně neměla žádné krvácení z vysazení na konci prvního normálního intervalu bez užívání tablet, je nutné uvažovat o možném těhotenství.

Postup v případě gastrointestinálních obtíží

V případě závažných gastrointestinálních obtíží (např. zvracení nebo závažného průjmu) nemusí být absorpce úplná a je nutné používat další antikoncepční metody. Dojde-li během 3 - 4 hodin po užití tablety ke zvracení, je třeba co nejdříve užít novou (náhradní) tabletu. Nová tableta se má, pokud možno, užít do 12 hodin od obvyklé doby užívání. Pokud uplynulo více než 12 hodin, lze aplikovat postup při vynechání tablety uvedený v bodě 4.2 „Postup při vynechání tablet“. Jestliže žena nechce měnit svůj normální harmonogram užívání tablet, musí si vzít tabletu(y) navíc z dalšího blistrového balení.

Jak oddálit krvácení z vysazení

Přeje-li si žena oddálit krvácení, musí pokračovat v užívání tablet z dalšího blistrového balení přípravku Rhonya bez obvyklé přestávky bez užívání tablet. Tak lze pokračovat podle přání až do využívání tablet druhého blistru. Během této doby může žena pozorovat krvácení z průniku nebo špinění. Po obvyklém sedmidenním intervalu bez užívání tablet pak žena opět pokračuje v pravidelném užívání.

Přeje-li si žena přesunout periodu na jiný den v týdnu, než na který vychází ve stávajícím schématu užívání, lze jí doporučit, aby zkrátila nastávající interval bez užívání tablet o tolik dnů, o kolik si přeje.

Čím kratší bude interval, tím větší je riziko, že nedojde ke krvácení z vysazení, ale že bude docházet během užívání následujícího blistru ke krvácení z průniku a špinění (podobně jako při oddálení periody).

Způsob podání

Perorální podání.

4.3 Kontraindikace

Kombinovaná hormonální antikoncepce (CHC) by se neměla používat u následujících stavů. Pokud by se jakékoliv z onemocnění objevilo poprvé během používání CHC, užívání přípravku je nutno okamžitě zastavit.

- Přítomnost nebo riziko žilního tromboembolismu (VTE)
 - žilní tromboembolismus - současný žilní tromboembolismus (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 zákrok 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 arteriální tromboembolismus, 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 hereditární 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,
 - závažná hypertenze,
 - závažná dyslipoproteinemie.
- Těžké jaterní onemocnění právě probíhající nebo v anamnéze až do navrácení hodnot jaterních funkcí k normálu.
- Těžká insuficience ledvin nebo akutní ledvinové selhání.
- Tumory jater (benigní či maligní) současné nebo v anamnéze.
- Zhoubná nádorová onemocnění ovlivněná pohlavními steroidy (např. pohlavních orgánů nebo prsou), známá nebo podezření na ně.
- Nediagnostikované krvácení z vagíny.
- Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Současné užívání léčivých přípravků obsahujících ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir nebo léčivých přípravků obsahujících glekaprevir/pibrentasvir (viz body 4.4 a 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Upozornění

Pokud jsou přítomna jakákoli onemocnění nebo rizikové faktory uvedené níže, měla by být vhodnost přípravku Rhonya s ženou prodiskutována.

V případě zhoršení nebo prvního výskytu jakéhokoli z těchto stavů nebo rizikových faktorů by mělo být ženě

doporučeno, aby kontaktovala svého lékaře, který stanoví, zda by měla užívání přípravku Rhonya ukončit.

V případě podezření nebo potvrzení VTE nebo ATE, musí být užívání CHC přerušeno. V případě zahájení antikoagulační léčby musí být zajištěna adekvátní alternativní kontracepce vzhledem k teratogenicitě antikoagulační terapie (kumariny).

Cirkulační poruchy

Riziko žilního tromboembolismu (VTE)

Užívání jakékoli kombinované hormonální antikoncepce (CHC) zvyšuje riziko žilního tromboembolismu (VTE) ve srovnání s jejím neužíváním. **Přípravky, které obsahují levonorgestrel, norgestimát nebo norethisteron jsou spojovány s nejnižším rizikem VTE. Další přípravky, jako je přípravek Rhonya 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 Rhonya, 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 pauze v užívání trvající 4 týdny nebo déle.**

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

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.

V obou případech je tento počet VTE za rok menší, než počet očekávaný u žen během těhotenství nebo po porodu.

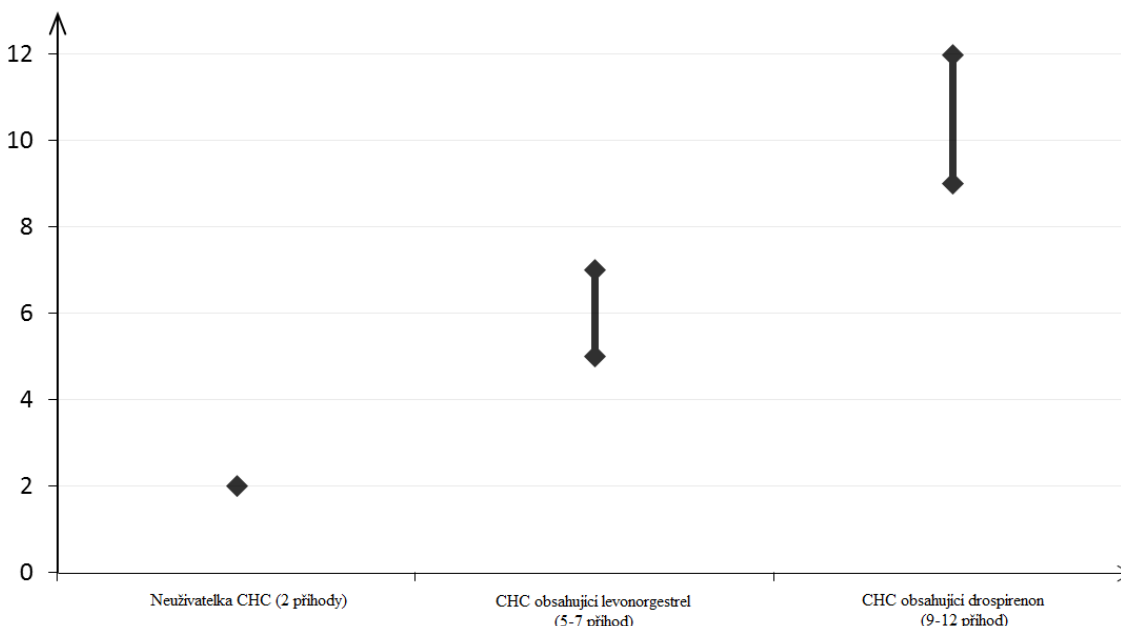
VTE může být fatální v 1-2 % případů.

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

² Střední bod rozmezí 5-7 na 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 za rok

Počet příhod
VTE



Extremně vzácně byla hlášena trombóza u uživatelky CHC v dalších cévách, např. jaterních, mezenterických, renálních nebo retinálních žilách a tepnách.

Rizikové faktory VTE

Riziko žilních tromboembolických komplikací u uživatelky CHC se může podstatně zvyšovat u ženy, která má další rizikové faktory, zvláště pokud je přítomno více rizikových faktorů (viz tabulka).

Přípravek Rhonya 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 by mělo být zváženo její celkové riziko VTE. Pokud je poměr přínosů a rizik považován za negativní, neměla by 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 zákrok, jakýkoli chirurgický zákrok na nohách a pánvi, neurochirurgický zákrok 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. Měla by se použít další antikoncepční metoda pro zabránění nechtěnému těhotenství. Antitrombotická léčba by měla být zvážena, pokud přípravek Rhonya 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, měla by být žena před rozhodnutím o používání jakékoli CHC odeslána k odborníkovi na konzultaci
Další onemocnění související s VTE	Zhoubné onemocnění, systémový lupus erytematodes, 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 „Fertilitě, těhotenství a kojení“ viz bod 4.6).

Příznaky VTE (hluboká žilní trombóza a plicní embolie)

V případě příznaků by mělo být ženě doporučeno, aby vyhledala naléhavou lékařskou péči 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 pociťována pouze vstojem 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 závrať;
- 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). Přípravek Rhonya 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 by mělo být zváženo její celkové riziko. Pokud je poměr přínosů a rizik považován za negativní, neměla by být CHC předepisována (viz bod 4.3).

Tabulka: Rizikové faktory ATE

Rizikový faktor	Poznámka
Vyšší věk	Zvláště nad 35 let

Kouření	Ženě by mělo být doporučeno, aby nekouřila, pokud chce používat CHC. Ženám ve věku nad 35 let, které dále kouří, by mělo 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, měla by 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 by mělo být ženě doporučeno, aby vyhledala naléhavou lékařskou péči 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.

Tumory

V některých epidemiologických studiích bylo uváděno zvýšené riziko karcinomu děložního hrdla u dlouhodobých (>5 let) uživatelék COC, ale stále se vedou spory, do jaké míry lze tento výsledek připsat na vrub matoucím účinkům sexuálního chování a dalším faktorům, jakým je například míra výskytu infekce human papilloma virus (HPV). Metaanalýza z 54 epidemiologických studií uváděla, že existuje slabě zvýšené relativní riziko (RR = 1,24) diagnózy nádorového onemocnění prsu u žen, které v současnosti používají COC. Nadměrné riziko postupně mizí v průběhu 10 let po ukončení používání COC. Protože je nádorové onemocnění prsu vzácné u žen ve věku do 40 let, nadměrný počet diagnóz tumoru prsu u současných a nedávných uživatelék COC je malý v poměru k celkovému riziku nádorového onemocnění prsu. Tyto studie pro tuto kasuistiku neposkytují důkazy. Pozorovaný vzorec zvýšeného rizika může být způsoben časnou diagnózou nádorového onemocnění prsu u uživatelék COC, biologickými účinky COC nebo kombinací obojího. Rakovina prsu diagnostikovaná u žen, které někdy užívaly COC, má tendenci být méně klinicky pokročilá než rakovinová onemocnění diagnostikovaná u žen, které je nikdy neužívaly.

Ve vzácných případech byly u uživatelék COC hlášeny benigní tumory jater a ještě vzácněji maligní tumory jater. V ojedinělých případech tyto tumory způsobovaly život ohrožující krvácení do dutiny břišní. Při závažné bolesti horní krajiny břišní, zvětšení jater nebo známkách krvácení do krajiny břišní u žen užívajících COC je zapotřebí v diferenciální diagnóze uvažovat o tumoru jater.

Při užívání vysokodávkovaných COC (50 µg ethinylestradiolu) je sníženo riziko endometriálního a ovariálního karcinomu. Zda toto platí i pro nízkodávková COC, je třeba ještě potvrdit.

Jiná onemocnění

Progestinová komponenta v přípravku Rhonya je antagonistou aldosteronu s kalium šetřícími vlastnostmi. Ve většině případů se neočekává žádný vzestup hladin kalia. V klinické studii však u některých pacientů s lehkou či střední poruchou funkcí ledvin při konkomitantním podávání kalium šetřících léčivých přípravků sérové koncentrace kalia lehce, nikoliv však signifikantně, vzrostly během podávání drospirenonu. Proto se doporučuje kontrolovat sérové kalium během prvního léčebného cyklu u pacientek s renální insuficiencí a sérovými hladinami kalia před léčbou při horní hranici normy, a to zejména během konkomitantního podávání kalium šetřících léčiv. Viz rovněž bod 4.5.

Ženy s hypertriglyceridemií nebo s tímto onemocněním v rodinné anamnéze mohou být vystaveny zvýšenému riziku vzniku pankreatitidy při užívání COC.

Přestože bylo u mnoha žen užívajících COC hlášeno malé zvýšení krevního tlaku, klinicky významná zvýšení jsou vzácná. Pouze v těchto vzácných případech je odůvodněno přerušení užívání COC. Pokud se při použití COC u již dříve existující hypertenze objeví konstantně zvýšené hodnoty nebo náhlý vzestup krevního tlaku, které neodpovídají na antihypertenzní léčbu, COC musí být vysazeno. Pokud se to bude považovat za vhodné, lze používání COC obnovit, jestliže lze pomocí antihypertenzní terapie dosáhnout normotenzních hodnot.

Jak při těhotenství, tak při používání COC byl hlášen výskyt či zhoršení následujících onemocnění, ale důkaz o souvislosti s používáním COC není přesvědčivý: žloutenka a/nebo pruritus související s cholestázou; žlučové kameny; porfyrie; systémový lupus erytematodes; hemolyticko-uremický syndrom; Sydenhamova chorea; herpes gestationis; ztráta sluchu spojená s otosklerózou.

U žen s dědičným angioedémem mohou exogenní estrogeny vyvolat či zhoršit příznaky angioedému. Akutní

či chronické poruchy funkce jater si mohou vynutit přerušení používání COC, dokud se markery jaterní funkce nevrátí k normálním hodnotám. Recidiva cholestatické žloutenky a/nebo vyrážky spojené s cholestázou, která se poprvé objevila během těhotenství nebo během předchozího použití pohlavních steroidů, si vynutí vysazení COC.

Přestože COC může mít vliv na periferní inzulínovou rezistenci a glukosovou toleranci, neexistují důkazy o potřebě měnit terapeutický režim při diabetu při užívání nízkodávkové COC (obsahující < 0,05 mg ethinylestradiolu). Během užívání COC je však zapotřebí diabeticky pečlivě sledovat, zejména v časném stádiu používání COC.

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

Příležitostně se může objevit chloasma, a to zvláště u žen s anamnézou chloasma gravidarum. Ženy, které jsou

náchylné ke vzniku chloasma, by se měly během užívání COC vyvarovat expozici slunečnímu či ultrafialovému záření.

Lékařské vyšetření/konzultace

Před zahájením užívání nebo znovuzahájením užívání přípravku Rhonya by měla být získána kompletní anamnéza (včetně rodinné anamnézy) a musí být vyloučeno těhotenství. Měl by se změřit krevní tlak a mělo by být provedeno tělesné vyšetření při zvažování kontraindikací (viz bod 4.3) a varování (viz bod 4.4). Je důležité, aby byla žena upozorněna na informace o žilní a arteriální trombóze, včetně rizika přípravku Rhonya v porovnání s dalšími typy CHC, na příznaky VTE a ATE, známé rizikové faktory a co by měla dělat v případě suspektní trombózy.

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

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

Zvýšení hladiny ALT

Během klinických studií u pacientek léčených pro virovou hepatitidu C (HCV) léčivými přípravky obsahujícími ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir s ribavirinem nebo bez ribavirinu, došlo k zvýšení aminotransferázy (ALT) na více než pětinašobek horní hranice normálních hodnot (ULN) výrazně častěji u žen, které užívaly přípravky obsahující ethinylestradiol, jako jsou přípravky kombinované hormonální antikoncepce (CHC). Zvýšení aminotransferázy (ALT) bylo navíc také pozorováno u pacientek léčených glekaprevirem/pibrentasvirem, a to zejména u žen, které užívaly léčivé přípravky obsahující ethinylestradiol, jako jsou kombinovaná hormonální kontraceptiva (CHC) (viz body 4.3 a 4.5).

Snížená účinnost

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

Snížení kontroly cyklu

Při užívání všech COC se může objevit nepravidelné krvácení (špinění nebo krvácení z průniku), a to především během prvních měsíců užívání. Proto je hodnocení jakéhokoliv nepravidelného krvácení smysluplné pouze po adaptačním intervalu v délce přibližně tří menstruačních cyklů.

Jestliže nepravidelnosti v krvácení přetrvávají nebo se vyskytnou po předchozích pravidelných cyklech, je nutné uvažovat o nehormonálních příčinách a k vyloučení malignity nebo těhotenství jsou indikována odpovídající diagnostická opatření. Mezi ně může patřit kyretáž.

U některých žen se krvácení z vysazení nemusí vyskytnout během intervalu bez užívání tablet. Pokud se COC užívala podle pokynů uvedených v bodě 4.2, je nepravděpodobné, že žena bude těhotná. Pokud se však COC neužívala podle těchto pokynů před prvním zmeškaným krvácením z vysazení nebo pokud neproběhnou krvácení dvě, před pokračujícím používáním COC se musí vyloučit těhotenství.

Přípravek Rhonya obsahuje laktózu a sodík

Pacientky se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné potahované tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Poznámka: Informace o předepisování současně podávaných léčivých přípravků je nutno konzultovat, aby se rozpoznaly potenciální interakce.

- Účinky jiných léčivých přípravků na přípravek Rhonya

Interakce se mohou objevit s léčivými přípravky, které indukují mikrozomální enzymy, což může mít za následek zvýšenou clearance pohlavních hormonů a může vést ke krvácení z průniku a/nebo k selhání kontracepce.

Postup

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

Krátkodobá léčba

Ženy, které se léčí některým z enzymy indukujících léčivých přípravků, by měly přechodně používat navíc k COC bariérovou kontracepční metodu nebo použít jinou metodu kontracepce. Bariérová metoda musí být používána po celou dobu léčby souběžně podávaným lékem a dalších 28 dní po ukončení léčby. Pokud léčba zasáhne do období ukončení užívání tablet COC ze stávajícího blistru, pak by další blistr COC měl být načat ihned po předchozím blistru bez obvyklého intervalu bez užívání tablet.

Dlouhodobá léčba

Pokud je žena na dlouhodobé léčbě léčivou látkou, která indukuje jaterní enzymy, doporučuje se používat jinou spolehlivou nehormonální kontracepci.

V literatuře byly popsány následující interakce:

Látky zvyšující clearance COC (snižují účinnost COC enzymovou indukcí) například:

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

Látky s různými účinky na clearance COC:

Při současném podávání společně s COC mnoho kombinací inhibitorů HIV proteázy a nenukleosidových inhibitorů reverzní transkriptázy včetně kombinací s HCV inhibitory může snižovat nebo zvyšovat plazmatickou koncentraci estrogenu nebo progestinů. Účinek těchto změn může být v některých případech klinicky významný.

Proto by měly být prostudovány informace o přípravku k souběžné léčbě HIV/HCV přípravky, aby byly identifikovány možné interakce, a příslušná doporučení. V případě jakýchkoliv pochyb by ženy, které jsou na léčbě inhibitory proteázy nebo nenukleosidovými inhibitory reverzní transkriptázy, měly navíc použít bariérovou kontracepční metodu.

Látky snižující clearance COC (inhibitory enzymů):

Klinický význam možných interakcí s inhibitory enzymů zůstává neznámý.

Současné užívání silných CYP3A4 inhibitorů může zvýšit plazmatické koncentrace estrogenu nebo progestinu nebo obou

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

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

- Účinky přípravku Rhonya na jiné léčivé přípravky

COC mohou ovlivňovat metabolismus některých jiných léčivých látek. V souladu s tím mohou buď zvyšovat (např. cyklosporin) nebo snižovat (např. lamotrigin) plazmové a tkáňové koncentrace.

Na základě studií interakcí *in vivo* na dobrovolnících - ženách, které užívaly omeprazol, simvastatin a midazolam jako markerový substrát, jsou nepravděpodobné klinicky významné interakce drospirenonu v dávce 3 mg s metabolismem jiných léčivých látek zprostředkovaným cytochromem P450.

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

- Jiné formy interakce

U pacientů bez insuficience ledvin současné podávání drospirenonu a inhibitorů ACE nebo NSAID neprokázalo signifikantní účinek na kalium v séru. Nicméně konkomitantní užívání ethinylestradiolu/ drospirenonu s antagonisty aldosteronu nebo kalium šetřícími diuretiky studováno nebylo. V tomto případě je třeba před prvním cyklem léčby provést testy kalia v séru. Viz rovněž bod 4.4.

Farmakodynamické interakce

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

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

- Laboratorní testy

Použití kontraceptivních steroidů může ovlivnit výsledky určitých laboratorních testů včetně biochemických parametrů funkce jater, štítné žlázy, nadledvinek a ledvin, hladiny proteinů (nosiče) v plazmě, např. globulinu vázícího kortikosteroid a lipidové/lipoproteinové frakce, parametrů metabolismu uhlovodanů a parametrů koagulace a fibrinolýzy. Změny obecně zůstávají v rozsahu normálních laboratorních hodnot. Drospirenon způsobuje zvýšení plazmatické aktivity reninu a plazmatického aldosteronu svoji mírnou antimineralokortikoidní aktivitou.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Přípravek Rhonya není během těhotenství indikován.

Jestliže dojde během užívání přípravku Rhonya k otěhotnění, přípravek je nutné neprodleně vysadit.

Rozsáhlé epidemiologické studie však nezaznamenaly zvýšené riziko vrozených vad u dětí narozených ženám užívajících COC před otěhotněním, ani teratogenní vliv COC neúmyslně užívaných v těhotenství.

Studie se zvířaty prokázaly nežádoucí účinky během těhotenství a laktace (viz bod 5.3). Na základě těchto údajů získaných na zvířatech nelze vyloučit nežádoucí hormonální působení léčivých látek. Avšak obecné zkušenosti s užíváním COC v průběhu těhotenství neposkytují důkazy pro výskyt nežádoucích účinků u lidí.

Údaje týkající se užívání ethinylestradiolu/drospirenonu v těhotenství jsou příliš omezené, než aby bylo možno udělat závěry týkající se negativního vlivu přípravku Rhonya na těhotenství, zdraví plodu nebo novorozence. V současné době nejsou k dispozici žádná relevantní epidemiologická data.

Zvýšené riziko VTE během poporodního období je třeba brát v úvahu při znovuzahájení užívání přípravku Rhonya (viz body 4.2 a 4.4).

Kojení

Kojení může být COC ovlivněno, protože se může snižovat množství a měnit složení mateřského mléka. Proto by se používání COC všeobecně nemělo doporučovat, dokud kojící matka své dítě zcela neodstaví. Malá množství kontraceptivních steroidů a/nebo jejich metabolitů mohou být vylučována do mléka během jejich užívání. Tato množství mohou mít vliv na dítě.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly provedeny. Nebyly pozorovány žádné účinky na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje u uživatelů COC.

4.8 Nežádoucí účinky

Závažné nežádoucí účinky objevující se u uživatelů COC jsou popsány také v bodě 4.4.

Během užívání přípravku Rhonya byly hlášeny následující nežádoucí účinky:

Níže uvedená tabulka udává nežádoucí reakce podle tříd orgánových systémů podle databáze MedDRA (MedDRA SOCs). Četnosti jsou uvedeny na základě údajů z klinických studií.

Třída orgánových systémů	Frekvence nežádoucích účinků		
	Časté ≥1/100 až <1/10	Méně časté ≥1/1000 až <1/100	Vzácné ≥1/10 000 až <1/1000
Infekce a infestace		Kandidóza Herpes simplex	
Poruchy imunitního systému		Alergická reakce	Astma
Poruchy metabolismu a výživy		Zvýšená chuť k jídlu	
Psychiatrické poruchy	Emocionální labilita	Deprese Nervozita Porucha spánku	
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy	Parestezie Závratě	
Poruchy oka		Poruchy vidění	

Poruchy ucha a labyrintu			Hypoakuzie (nedoslýchavost)
Srdeční poruchy		Extrasystoly Tachykardie	
Cévní poruchy		Plicní embolie Hypertenze Migréna Varikózní žíly	Žilní tromboembolismus (VTE), Arteriální tromboembolismus (ATE)
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Faryngitida	
Gastrointestinální poruchy	Bolesti břicha	Nauzea Zvracení Gastroenteritis Průjem Zácpa Gastrointestinální poruchy	
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Akné	Angioedém Alopecie Ekzém Pruritus Vyrážka Suchá kůže Seborrhoea Kožní poruchy	Erythema nodosum Erythema multiforme
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		Bolest krku Bolest v končetinách Svalové křeče	
Poruchy ledvin a močových cest		Cystitis	
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Bolest prsou Zvětšení prsu Citlivost prsou Dysmenorea Metroragie	Nádory prsů Fibrocystická onemocnění prsů Galaktorea Ovariální cysta Návaly horka Menstruační poruchy Amenorrhoea Menoragie Vaginální kandidóza Vaginitida Výtok z genitálií Vulvovaginální poruchy Suchost pochvy Bolest pánve Suspektní nález z cervikálního stěru (Pap) Snížení libida	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Edémy Astenie Bolest Nadměrná žízeň Zvýšené pocení	
Vyšetření	Zvýšení tělesné hmotnosti	Snížení tělesné hmotnosti	

Jsou použity nejvhodnější MedDRA termíny k popisu konkrétních nežádoucích účinků a jejich symptomů a souvisejících podmínek.

Popis vybraných nežádoucích účinků

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

Následující závažné nežádoucí příhody, které byly popsány u žen užívajících COC, jsou rozvedeny v bodě

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití:

- Venózní tromboembolická onemocnění;
- Arteriální tromboembolická onemocnění;
- Hypertenze;
- Jaterní tumory;
- Výskyt nebo zhoršení stavů, pro které spojení s užíváním COC není jednoznačné: Crohnova choroba, ulcerativní kolitida, epilepsie, děložní myomy, porfyrie, systémový lupus erythematodes, herpes gestationis, Sydenhamova chorea, hemolyticko-uremický syndrom, cholestatická žloutenka;
- Chloasma;
- Akutní či chronické poruchy funkce jater si mohou vynutit přerušování používání COC, dokud se markery jaterní funkce nevrátí k normálním hodnotám.
- U žen s dědičným angioedémem mohou exogenní estrogeny vyvolat či zhoršit příznaky angioedému.

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

Interakce

Krvácení z průniku a/nebo selhání antikoncepční účinnosti může být způsobeno interakcí jiných léčivých přípravků (induktory 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 na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

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

4.9 Předávkování

S předávkováním drospirenonem/ethinylestradiolem nejsou dosud žádné zkušenosti. Na základě zkušeností s ostatními perorálními kombinovanými kontraceptivy by se v tomto případě mohly vyskytnout tyto příznaky: nauzea, zvracení a u mladých dívek slabé vaginální krvácení. Antidota nejsou známa, a proto by léčba měla být symptomatická.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina (ATC): progestageny a estrogeny, fixní kombinace

ATC kód: G03AA12

Pearl index pro selhání metody: 0,11 (horní hranice 95% intervalu spolehlivosti: 0,60).

Celkový Pearl Index (selhání metody + selhání pacientky): 0,31 (horní hranice 95% intervalu spolehlivosti: 0,91).

Antikoncepční účinek ethinylestradiolu/drospirenonu je založen na interakci různých faktorů, kdy se za nejdůležitější považuje inhibice ovulace a změny v endometriu.

Přípravek Rhonya je kombinované perorální kontraceptivum obsahující ethinylestradiol a progestagen drospirenon. V terapeutických dávkách má drospirenon také antiandrogenní a mírné antimineralokortikoidní vlastnosti. Nemá žádnou estrogení, glukokortikoidní či antiglukokortikoidní aktivitu. Toto dává drospirenonu farmakologický profil výrazně se podobající přirozenému hormonu progesteronu.

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Drospirenon

Absorpce

Perorálně podaný drospirenon je rychle a téměř úplně absorbován. Maximální koncentrace léčivé látky v séru - asi 38 ng/ml - je dosaženo přibližně za 1 - 2 hodiny po jednorázovém podání. Biologická dostupnost je 76 - 85 %. Na biologickou dostupnost drospirenonu nemá současné požití potravy žádný vliv.

Distribuce

Po perorálním podání klesá sérová hladina drospirenonu s konečným poločasem 31 hodin. Drospirenon je vázán na sérový albumin, není vázán na pohlavní hormony vážící globulin (SHBG) ani na kortikosteroidy vážící globulin (CBG). Jen 3 - 5 % celkové sérové koncentrace léčivé látky je přítomno ve formě volného steroidu. Ethinylestradiolem indukované zvýšení SHBG neovlivňuje vazbu drospirenonu na sérové proteiny. Průměrný distribuční objem drospirenonu je $3,7 \pm 1,2$ l/kg.

Biotransformace

Po perorálním podání je drospirenon extenzivně metabolizován. Hlavními metabolity v plazmě jsou kyselá forma drospirenonu vznikající otevřením laktonového kruhu a 4,5-dihydrodrospirenon-3-sulfát, tvořené redukcí a následnou sulfatací. Drospirenon je také předmětem oxidativního metabolismu katalyzovaného CYP3A4. *In vitro* má drospirenon schopnost slabě až středně silně inhibovat enzymy CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 a CYP3A4 cytochromu P450.

Eliminace

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

Podmínky ustáleného stavu

Během léčebného cyklu je maximální koncentrace drospirenonu v rovnovážném stavu okolo 70 ng/ml dosaženo přibližně po 8 dnech užívání. Hladiny drospirenonu v séru se akumulují přibližně faktorem 3 v důsledku poměru konečného poločasů a dávkovacího intervalu.

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha funkce ledvin

Hladiny drospirenonu v rovnovážném stavu u žen s mírnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu CL_{Cr}, 50-80 ml/min) byly srovnatelné s ženami, jejichž funkce ledvin byla normální. U žen se středně závažnou poruchou funkce ledvin (CL_{Cr} 30-50 ml/min) byly hladiny drospirenonu v průměru o 37 % vyšší ve srovnání s ženami s normální funkcí ledvin. Léčba drospirenonem u žen s mírnou až středně těžkou poruchou funkce ledvin byla také dobře tolerována. Léčba drospirenonem nevykazovala žádný klinicky významný účinek na koncentrace draslíku v séru.

Porucha funkce jater

U dobrovolnic se středně závažnou poruchou funkce jater byl ve studii hodnotící podání jednotlivé dávky pozorován 50% pokles perorální clearance (CL/F) ve srovnání s ženami s normální funkcí jater. Pozorovaný pokles clearance drospirenonu u dobrovolnic se středně závažnou poruchou funkce jater ve srovnání se zdravými se neprojevil jako patrný rozdíl koncentrací draslíku v séru u těchto dvou skupin dobrovolnic. Dokonce ani za přítomnosti diabetes a konkomitantní léčby spironolaktonem (dvou faktorů, které predisponují pacienta k hyperkalemii), nebyl pozorován vzestup draslíku nad hranici rozmezí normálních hodnot. Závěrem lze říci, že u pacientek s mírnou nebo středně závažnou poruchou funkce jater (Child-Pugh B) byl drospirenon dobře tolerován.

Etnické skupiny

Nebyly pozorovány žádné klinicky významné rozdíly farmakokinetiky drospirenonu nebo ethinylestradiolu mezi japonskými a kavkazskými ženami.

Ethinylestradiol

Absorpce

Perorálně podávaný ethinylestradiol je absorbován rychle a úplně. Nejvyšší plazmové koncentrace okolo 33 pg/ml je dosaženo po jednorázové perorální dávce během 1 – 2 hodin. Absolutní bioavailability, jako výsledek presystémové konjugace a metabolického efektu prvního průchodu játry, je přibližně 60 %. Současné požití stravy snížilo biologickou dostupnost ethinylestradiolu asi u 25 % sledovaných subjektů, zatímco u ostatních nebyly pozorovány žádné změny.

Distribuce

Sérové hladiny ethinylestradiolu klesají ve dvou fázích, fáze končeného odbourání je charakterizována poločasem přibližně 24 hodin. Ethinylestradiol je vysoce, ale nespecificky vázán na sérový albumin (přibližně 98,5 %) a indukuje zvýšení sérových koncentrací SHBG a kortikoidy vázícího globulinu (CBG). Aparentní distribuční objem je přibližně 5 l/kg.

Biotransformace

Ethinylestradiol podléhá významnému metabolismu prvního průchodu v tenkém střevě a játrech. Ethinylestradiol je primárně metabolizován aromatickou hydroxylací, vzniká však velké množství různých hydroxylovaných a methylovaných metabolitů, které jsou přítomny jako volné metabolity nebo

konjugáty s glukuronidy a sulfáty. Metabolická clearance ethinylestradiolu je kolem 5 ml/min/kg.

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

Eliminace

Ethinylestradiol není ve významném množství vylučován v nezměněné formě.

Metabolity ethinylestradiolu jsou vylučovány močí a žlučí v poměru 4 : 6. Poločas exkrece metabolitů je asi 1 den.

Podmínky ustáleného stavu

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

U laboratorních zvířat byly účinky drospirenonu a ethinylestradiolu omezeny na ty, které jsou spojeny s jejich známým farmakologickým působením. Zejména studie reprodukční toxicity odhalily u zvířat embryotoxické a fetotoxické účinky, které jsou považovány za druhově specifické. Při expozici v dávkách vyšších, než jaké jsou přijímány u uživatelů přípravku Rhonya, byly pozorovány účinky na diferenciaci pohlaví u plodů potkanů, ale nikoliv u plodů opic.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

Monohydrát laktosy
Předbobtnalý (kukuřičný) škrob
Povidon K30
Sodná sůl kroskarmelosy
Polysorbát 80
Magnesium-stearát

Potah:

Částečně hydrolyzovaný polyvinylalkohol
Oxid titaničitý (E171)
Makrogol 3350
Mastek
Žlutý oxid železitý (E172)
Červený oxid železitý (E172)
Černý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Blistry z hliníkové vytlačovací fólie a PVC/PVDC fólie, 3 ks etiket se zkratkami názvů dnů v týdnu v češtině a návodem na přelepení, krabička.

Upozornění:

Na blistru je uveden název Drosianelle. Pod tímto názvem je tento léčivý přípravek registrován v členské zemi EHP (Portugalsko), ze které je dovážen.

Text na blistru je v portugalské. Překlad je uveden v Příbalové informaci.

Velikost balení:

3 x 21 potahovaných tablet

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Sandoz Farmacêutica, Lda.

Avenida Professor Doutor Cavaco Silva, n. 10E

Taguspark, 2740-255, Porto Salvo, Portugalsko

Souběžný dovozce:

GALMED a.s., Těšínská 1349/296, Radvanice, 716 00 Ostrava, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

17/096/10-C/PI/022/17

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

13. 12 .2017 / 6. 12. 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

6. 12. 2022