

Sp. zn. sukls39181/2023

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Zlynda 4 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Bílé aktivní potahované tablety:

Jedna potahovaná tableta obsahuje 4 mg drospirenonu.

Zelené placebo (neaktivní) potahované tablety:

Tableta neobsahuje léčivé látky.

Pomocná látka se známým účinkem:

Jedna bílá aktivní potahovaná tableta obsahuje laktózu 17,5 mg.

Jedna zelená placebo potahovaná tableta obsahuje laktózu 52,7 mg (ve formě monohydrátu).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Aktivní tablety jsou kulaté, bílé tablety o průměru 5 mm s písmeny „E“ a „D“ vyraženými na protilehlých stranách.

Placebo tablety jsou kulaté, zelené tablety o průměru 5 mm s písmeny „E“ a číslem „4“ vyraženými na protilehlých stranách.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Perorální antikoncepce.

4.2 Dávkování a způsob podání

Způsob podání

Jak užívat přípravek Zlynda

Tablety se musí užívat každý den po dobu 28 po sobě jdoucích dnů, jedna aktivní tableta během prvních 24 dnů a jedna zelená neaktivní tableta během 4 následujících dnů. Tablety se mají užívat každý den přibližně ve stejnou dobu tak, aby byl interval mezi tabletami vždy 24 hodin. Tablety se mají užívat v pořadí vyznačeném na blistru. Balení obsahuje samolepící nálepky s názvy 7 dnů v týdnu. Žena si má vybrat nálepku, která začíná dnem, kdy začíná tablety užívat. Tuto nálepku nalepí na blistr.

První tableta se užívá první den menstruačního krvácení. Následuje kontinuální užívání tablet. Užívání tablet z dalšího blistru začíná ihned po ukončení užívání předešlého blistru, tedy bez přestávky.

Jak začít užívat přípravek Zlynda

Nepředcházelo-li užívání hormonální antikoncepce (v předchozím měsíci)

Užívání tablet se zahájí první den přirozeného cyklu ženy (tzn. první den jejího menstruačního krvácení). Začne-li žena přípravek takto užívat, nejsou potřeba žádná další antikoncepční opatření.

Po potratu v prvním trimestru

Po potratu v prvním trimestru se doporučuje začít užívat přípravek Zlynda ihned. V tomto případě nepotřebuje používat další antikoncepci.

Po porodu nebo potratu v druhém trimestru

Ženě je třeba doporučit, aby zahájila užívání přípravku Zlynda mezi 21. a 28. dnem po porodu nebo po potratu ve druhém trimestru. Pokud zahájí užívání přípravku Zlynda později, ale před obnovením menstruace, musí být vyloučeno těhotenství a během prvního týdne užívání je nutné používat dodatečnou metodu antikoncepce.

Použití přípravku u kojících žen viz bod 4.6.

Přechod z kombinované hormonální antikoncepce (kombinovaná perorální antikoncepce (COC), vaginální kroužek nebo transdermální náplast)

Žena má zahájit užívání přípravku Zlynda nejlépe hned následující den po užití poslední aktivní tablety (poslední tableta obsahující léčivé látky) předchozího COC, v den vyjmutí vaginálního kroužku nebo odstranění transdermální náplasti, v těchto případech nejsou potřeba žádná další antikoncepční opatření.

Žena může také zahájit užívání přípravku Zlynda nejpozději dnem následujícím po ukončení období bez tablet, bez vaginálního kroužku nebo bez transdermální náplasti předchozí kombinované antikoncepce, ale během prvních 7 dnů užívání tablet je doporučeno používat navíc bariérovou antikoncepční metodu.

Přechod z antikoncepční metody zahrnující pouze gestagen (tableta obsahující pouze gestagen (POP), injekce, implantátu) nebo z nitroděložního systému uvolňujícího gestagen (IUD)

Žena může přejít na užívání přípravku Zlynda z tablety obsahující pouze gestagen kdykoli, přičemž tablety začne užívat během 24 hodin po ukončení užívání předchozí POP. Z implantátu nebo IUD se přechází v den jejich vyjmutí. Z injekčního přípravku se na přípravek Zlynda přechází v den, kdy má být aplikována další injekce. Pokud se budou dodržovat tato doporučení, nemusí se používat žádná další antikoncepční opatření.

Postup při vynechání tablet

Tablety se mají užívat každých 24 hodin. Pokud se žena opozdí s užitím jedné tablety o méně než 24 hodin, antikoncepční ochrana se nesníží. Žena má užít tabletu ihned, jakmile si vzpomene a další tablety má užít v obvyklou dobu.

Pokud se s užitím bílé aktivní tablety žena opozdí o více než 24 hodin, může být antikoncepční ochrana snížena a po následujících 7 dnech se má používat další antikoncepční opatření, např. kondom. Zapomenutá tableta má být užita ihned, jakmile si uživatelka opomenutí uvědomí, i kdyby to znamenalo užití dvou tablet současně. Pak pokračuje užíváním v obvyklou dobu.

Pokud došlo k opomenutí v užívání v prvním týdnu užívání přípravku Zlynda a v předchozím týdnu měla žena pohlavní styk, existuje zde riziko otěhotnění.

Pokud došlo k opomenutí v užívání tablet ve třetím týdnu, existuje bezprostřední riziko otěhotnění vzhledem k nadcházejícímu čtyřdennímu období užívání placebo tablet. Úpravou v užívání tablet lze však stále snížené antikoncepční ochrany předejít. Uživatelka má užít vynechanou tabletu co nejdříve, jakmile si opomenutí uvědomí, i kdyby to znamenalo užití dvě tablety současně. Dále pokračuje užíváním aktivních tablet v obvyklou dobu. Uživatelce má být doporučeno, aby neužívala tablety placebo a následující den začala hned užívat aktivní tablety z nového blistru.

Zapomenutou (zelenou) placebo tabletu je možno ignorovat. Doporučuje se ji nicméně vyhodit, aby nedošlo k náhodnému prodloužení intervalu mezi aktivními tabletami.

Postup v případě gastrointestinálních obtíží

V případě závažnějších gastrointestinálních obtíží (např. zvracení, průjem) nemusí dojít k úplnému vstřebání a je třeba přijmout další antikoncepční opatření.

Dojde-li během 3 - 4 hodin po užití tablety ke zvracení nebo průjmu, má se co nejdříve užít nová (náhradní) tableta. Nová tableta se má pokud možno užít do 24 hodin od obvyklé doby užití tablety. Pokud uplynulo více než 24 hodin, lze aplikovat doporučení pro vynechané tablety uvedené v bodě 4.2 "Postup při vynechání tablet", je-li použitelné. Pokud žena nechce měnit obvyklý způsob užívání tablet, musí užít zvláštní tabletu(y) z jiného blistru.

Pediatrická populace

Účinnost a bezpečnost přípravku Zlynda byly stanoveny u žen ve fertilním věku. Předpokládá se, že účinnost a bezpečnost pro skupinu postpubertálních dospívajících do 18 let jsou stejné, jako pro osmnáctileté a starší. Užívání tohoto přípravku před menarché není indikováno.

Způsob podání

Perorální podání.

4.3 Kontraindikace

Kontraceptiva obsahující jen gestagen (POC), jako je Zlynda, se nesmí používat u níže uvedených stavů. Pokud se některý z těchto stavů objeví poprvé v průběhu užívání přípravku Zlynda, je nutné jeho užívání okamžitě ukončit.

- Přítomnost žilního tromboembolismu.
- Přítomnost nebo anamnéza závažného onemocnění jater až do navrácení jaterních funkcí k normálním hodnotám.
- Závažná renální insuficience nebo akutní renální selhání.
- Potvrzené nebo suspektní malignity senzitivní na pohlavní hormony.
- Nediagnostikované vaginální krvácení.
- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Pokud jsou přítomna jakákoli onemocnění nebo rizikové faktory uvedené níže, mají být přínosy užívání přípravku Zlynda zváženy k poměru rizik pro každý jednotlivý případ a situace má být s ženou prodiskutována dříve, než se rozhodne přípravek Zlynda užívat. V případě zhoršení, výskytu, nebo prvního výskytu jakéhokoli z těchto stavů se má žena obrátit na svého lékaře. Lékař rozhodne, zda je třeba užívání přípravku Zlynda ukončit.

Hyperkalemie

Drospirenon je antagonist aldosteronu s draslík šetřícími vlastnostmi. Ve většině případů se neočekává zvýšení hladiny draslíku. Doporučuje se nicméně kontrolovat sérové koncentrace draslíku během prvního cyklu užívání u pacientek s renální insuficiencí a předchodí sérovou koncentrací draslíku v horní části referenčního rozsahu, a zvláště pak při současné aplikaci draslík šetřících přípravků (viz bod 4.5).

Oběhové poruchy

Z epidemiologických studií je jen málo důkazů o souvislosti mezi přípravky obsahujícími pouze gestagen a zvýšeným rizikem infarktu myokardu nebo tromboembolie mozku. Riziko kardiovaskulárních a mozkových příhod spíše souvisí se zvyšujícím se věkem, hypertenzí a kouřením. U žen s hypertenzí může být riziko cévní mozkové příhody mírně zvýšeno přípravky obsahujícími pouze gestagen.

Některé studie naznačují, že při užívání přípravků obsahujících pouze gestagen, může být mírně zvýšeno riziko žilního tromboembolismu (hluboká žilní trombóza, plicní embolie), i když výsledky nejsou statisticky signifikantní. Obecně uznávané rizikové faktory pro žilní tromboembolismus (VTE) zahrnují pozitivní osobní nebo rodinnou anamnézu (VTE u sourozenců nebo rodičů v relativně nízkém věku), věk, obezitu, dlouhodobou imobilizaci, velký chirurgický výkon (operaci) nebo závažné poranění.

Pokud se objeví příznaky arteriální nebo žilní trombózy, nebo na ně existuje podezření, má se podávání přípravku okamžitě ukončit a přerušeno užívání přípravku Zlynda má být zváženo také při dlouhodobé imobilizaci v důsledku operace nebo onemocnění.

Kostní metabolismus

Léčba přípravkem Zlynda vede ke snížení hladin estradiolu v séru na hladinu odpovídající časně folikulární fázi. V současné době není známo, zda může mít snížení sérových hladin estradiolu klinicky relevantní vliv na kostní minerální denzitu. Ztráta kostní minerální denzity je zvláště důležitá během dospívání a v rané dospělosti, které jsou kritickým obdobím pro růst kostí. Není známo, zda pokles minerální denzity v této populaci sníží hustotu kostí a zvýší riziko zlomeniny v dalším průběhu života.

Rakovina prsu

Meta-analýza z 54 epidemiologických studií hovoří o lehce zvýšeném relativním riziku (RR = 1,24) diagnózy karcinomu prsu u žen, které právě užívají perorální kontraceptiva (OC), zejména kombinované estrogen-gestagenové přípravky. Toto zvýšené riziko postupně klesá během 10 let po ukončení užívání kombinovaných OC (COC). Vzhledem k tomu, že karcinom prsu je vzácný u žen do 40 let, zvýšení počtu diagnostikovaných karcinomů prsu u současných a dřívějších uživatelů COC je malé ve vztahu k celkovému riziku karcinomu prsu. Tyto studie neposkytují důkaz kauzality. Příčinou pozorovaného zvýšení rizika karcinomu prsu u uživatelů OC může být časnější diagnóza, biologický účinek OC nebo kombinace obojího. Karcinom prsu diagnostikovaný u současných nebo minulých uživatelů OC bývá klinicky méně pokročilý než u žen, které OC nikdy neužívaly.

Riziko diagnózy rakoviny prsu u uživatelék přípravků obsahujících jen gestagen je pravděpodobně podobné jako u uživatelék COC. U přípravků obsahujících pouze gestagen jsou však výsledky založeny na mnohem menší populaci uživatelék a jsou tudíž méně průkazné než u COC.

Jiné nádory

Ve vzácných případech byly u uživatelék COC hlášeny benigní nádory jater a velmi výjimečně maligní nádory jater. Ojedinele byly tyto nádory příčinou život ohrožujícího nitrobřišního krvácení. Objeví-li se silná bolest v nadbřišku, zvětšení jater nebo známky nitrobřišního krvácení, je třeba zvážit možnost nádoru jater.

Mimoděložní těhotenství

Jelikož je užívání tablet obsahujících pouze gestagen spojeno s častějším výskytem ovulace, nezajišťují tak dobrou ochranu před mimoděložním těhotenstvím jako kombinovaná perorální kontraceptiva. Přestože přípravek Zlynda trvale inhibuje ovulaci, je potřeba zvážit možnost mimoděložního těhotenství v diferenciální diagnostice u žen s amenoreou nebo silnou bolestí břicha.

Jaterní funkce

Pokud se objeví žloutenka, je třeba užívání přípravku Zlynda přerušit. U pacientek s poruchou funkce jater mohou být steroidní hormony špatně metabolizovány. Akutní nebo chronická porucha funkce jater může vyžadovat přerušování užívání přípravku Zlynda až do doby navrácení markerů jaterních funkcí k normálním hodnotám a vyloučení kauzality.

Diabetes

Přestože gestageny mohou mít vliv na periferní inzulínovou rezistenci a glukózovou toleranci, neexistuje důkaz, že u diabetiček užívajících POP, jako je Zlynda, je nutné změnit terapeutický režim pro diabetes. V každém případě však musí být ženy s diabetem pečlivě sledovány, zvláště během prvního měsíce užívání. Zvláštní pozornost má být věnována diabetičkám s cévními poruchami.

Další stavy

Pokud se však v průběhu užívání přípravku Zlynda rozvinou konstantně zvýšené hodnoty krevního tlaku, nebo významný vzestup, který neodpovídá na antihypertenzní léčbu, má být zváženo vysazení přípravku Zlynda.

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.

Během těhotenství a při užívání pohlavních steroidních hormonů byly hlášeny následující stavy, jejichž souvislost s užíváním gestagenů nebyla stanovena: žloutenka a/nebo svědění spojené s cholestázou; vznik žlučových kamenů; porfyrie; systémový lupus erythematosus; hemolyticko-uremický syndrom; Sydenhamova chorea; herpes gestationis; ztráta sluchu spojená s otosklerózou; (dědičný) angioedém.

Jedna bílá tableta obsahuje 17,50 mg laktózy a jedna zelená placebo tableta obsahuje 52,70 mg laktózy (ve formě monohydrátu). Pacientky se vzácnými problémy s intolerancí galaktózy, vrozeným deficitem laktázy nebo malabsorpcí glukózy nebo galaktózy, nemají tento přípravek užívat.

Lékařské vyšetření / konzultace

Před prvním zahájením nebo znovuzahájením užívání přípravku Zlynda má být získána kompletní anamnéza (včetně rodinné anamnézy) a musí být vyloučeno těhotenství. Má být změřen krevní tlak a má být provedeno tělesné vyšetření při zvažení kontraindikací (viz bod 4.3) a varování (viz bod 4.4). Žena má být instruována, aby si pozorně přečetla příbalovou informaci a dodržovala pokyny v ní

uvedené. Frekvence a povaha vyšetření mají být založeny na stanovených postupech s přihlédnutím k osobní situaci každé ženy.

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

Snížení kontroly cyklu

Během užívání hormonálních kontraceptiv, která inhibují ovulaci, včetně přípravku Zlynda, může docházet k nepravidelnému krvácení (viz bod 5.1).

Pokud je krvácení velmi časté a nepravidelné, má být zvážena jiná metoda antikoncepce. Pokud symptomy přetrvávají, je potřeba vyloučit organickou příčinu. Zvládnutí amenorey během léčby závisí na tom, zda byly, či nebyly tablety užity v souladu s pokyny, přičemž může být potřeba provést těhotenský test.

V případě otěhotnění má být léčba ukončena.

Snížení účinnosti

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

Laboratorní vyšetření

Užívání antikoncepčních steroidů může ovlivnit výsledky některých laboratorních testů, včetně biochemických parametrů jaterních, thyreoidálních, adrenálních a renálních, hladin (vazebných) proteinů v séru, např. kortikosteroid vázající globulin a lipid/lipoproteinové frakce, parametrů metabolismu sacharidů, koagulace a fibrinolýzy.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Účinky jiných léčivých přípravků na přípravek Zlynda

Mohou se objevit interakce mezi přípravkem Zlynda a jinými léčivými přípravky indukujícími mikrozomální enzymy. To může mít za následek zvýšenou clearance pohlavních hormonů a může vést ke krvácení z průniku a/nebo k selhání kontracepce.

Opatření

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 přibližně 4 týdnů.

Krátkodobá léčba

Ženy léčené léčivými látkami indukujícími enzymy mají dočasně používat navíc k POP bariérovou metodu kontracepce. Po celou dobu léčby souběžně podávaným přípravkem a následujících 28 dnů po ukončení léčby musí být používána bariérová metoda kontracepce.

Pokud léčba zasáhne do období ukončení užívání aktivních tablet POP ze stávajícího blistru, placebo tablety musí být vyřazeny a ihned má být zahájeno užívání POP z dalšího blistru.

Dlouhodobá léčba

Pokud je žena na dlouhodobé léčbě léčivými látkami indukujícími enzymy, doporučuje se používat jinou spolehlivou nehormonální metodu kontracepce.

Následující interakce byly popsány v literatuře (většinou s kombinovanými kontraceptivy, ale někdy také s tabletami obsahujícími jen gestagen).

Látky, které zvyšují clearance kontracepčních hormonů (snižující kontracepční účinky enzymovou indukci), např.:

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

Látky s variabilními účinky na clearance kontracepčních hormonů

Při současném užívání s pohlavními hormony mnoho kombinací inhibitorů HIV proteázy (např. ritonavir) a nenukleosidových inhibitorů reverzní transkriptázy (např. nevirapin, efavirenz) a/nebo kombinací s inhibitory viru hepatitidy C (HCV; např. boceprevir, telaprevir), může zvyšovat nebo snižovat plazmatické koncentrace progesteronů. V některých případech může být účinek těchto změn klinicky významný.

Proto je třeba prostudovat informace o přípravku k souběžné léčbě infekce HIV/HCV, aby byly identifikovány potenciální lékové interakce, a příslušná doporučení. V případě jakýchkoliv pochybností mají navíc ženy léčené inhibitory proteázy nebo nenukleosidovými inhibitory reverzní transkriptázy používat bariérovou metodu kontracepce.

Látky snižující clearance kontracepčních hormonů (enzymové induktory)

Klinická relevance potenciální interakce s enzymovými induktory zůstává neznámá.

Současné podávání silných inhibitorů CYP3A4, jako jsou azolová antimykotika (např. flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, vorikonazol), verapamil, makrolidy (např. klarithromycin, erythromycin), diltiazem a grapefruitová šťáva, mohou vést ke zvýšení plazmatické koncentrace gestagenu.

Ve studii s opakovaným podáváním (10 dnů) silného inhibitoru CYP3A4 ketokonazolu se dvěma hormonálními přípravky obsahujícími drospirenon (drospirenon 3 mg + estradiol 1,5 mg a drospirenon 3 mg + estradiol 0,02 mg) zvýšilo současné podávání AUC(0-24h) drospirenonu 2,3 resp. 2,7násobně.

Účinky přípravku Zlynda na jiné léčivé přípravky

Hormonální kontraceptiva mohou ovlivnit metabolismus určitých léčivých látek. Mohou jejich plazmatické a tkáňové koncentrace buď zvyšovat (např. cyklosporin), nebo snižovat (např. lamotrigin). Na základě *in vitro* studií a na studiích interakcí *in vivo* u dobrovolnic užívajících omeprazol, simvastatin a midazolam, se ukázalo, že interakce drospirenonu s metabolismem jiných léčivých látek prostřednictvím cytochromu P450 je nepravděpodobná.

Farmakodynamické interakce

U pacientek bez renální insuficience nemělo současné užívání drospirenonu a ACE inhibitorů nebo nesteroidních protizánětlivých léků (NSAID) významný vliv na hladinu sérového draslíku. Současné užívání přípravku Zlynda s antagonisty aldosteronu nebo s draslík šetřícími diuretiky však nebylo ověřováno. Při uvedené kombinaci léků má být provedeno vyšetření sérového draslíku během prvního léčebného cyklu (viz bod 4.4).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Přípravek Zlynda není indikován během těhotenství.

Pokud během užívání přípravku Zlynda dojde k otěhotnění, jeho další užívání má být ihned ukončeno. Epidemiologické studie však nezaznamenaly zvýšené riziko vrozených vad u dětí narozených ženám užívajícím drospirenon před otěhotněním, ani teratogenní vliv drospirenonu neúmyslně užívaného během těhotenství.

Studie na zvířatech ukázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Na základě těchto údajů získaných na zvířatech není možné vyloučit nežádoucí účinky léčivé látky způsobené jejím hormonálním působením.

Kojení

Malé množství drospirenonu je vylučováno do mateřského mléka. Denní dávka drospirenonu pro dítě je <1 % dávky pro matku. Proto se při terapeutických dávkách přípravku Zlynda neočekávají žádné účinky na kojeneho novorozence/kojence. Na základě dostupných údajů může být přípravek Zlynda užíván v období kojení.

Fertilita

Přípravek Zlynda je indikován k zabránění otěhotnění.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit a používat stroje nebyly s přípravkem Zlynda provedeny. Žádné účinky na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly u uživatelů perorálních kontraceptiv pozorovány.

4.8 Nežádoucí účinky

Během užívání přípravku Zlynda byly často hlášeny nežádoucí účinky související se snížením kontroly cyklu (viz bod 5.1).

Nejčastějšími nežádoucími účinky v dlouhodobých klinických studiích trvajících 9 léčebných cyklů s drospirenonem (2700 žen) byly akné (3,8 %), metroragie (2,9 %), bolest hlavy (2,7 %) a bolest prsou (2,2 %).

Přehled nežádoucích účinků v tabulce

Nežádoucí účinky hlášené z krátkodobých a dlouhodobých klinických studií s přípravkem Zlynda jsou uvedeny v tabulce níže.

Všechny nežádoucí účinky jsou uvedeny dle klasifikace orgánových tříd a frekvence: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$)

Třída orgánových systémů (verze MedDRA 17.1)	Časté	Méně časté	Vzácné
Infekce a infestace		Vaginální infekce	

Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené		Děložní leiomyom	
Poruchy krve a lymfatického systému		Anemie	
Poruchy imunitního systému		Hypersenzitivita	
Poruchy metabolismu a výživy		Porucha chuti Hyperkalemie	
Psychiatrické poruchy	Porucha libida Změny nálad	Úzkostné příznaky Deprese Depresivní nálada	
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy	Závrať	
Poruchy oka			Nesnášenlivost kontaktních čoček
Cévní poruchy		Návaly horka Hypertenze	
Gastrointestinální poruchy	Nauzea Bolest břicha	Zvracení Průjem Zácpa	
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Akné	Alopecie Hyperhydróza Vyrážka Seborea Svědění Dermatitida	
Poruchy ledvin a močových cest			Polyurie
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Diskomfort v prsu Metroragie Vaginální krvácení Dysmenorea Nepravidelná menstruace	Amenorea Poruchy menstruace Pánevní bolest Ovariální cysty Suchost pochvy Vaginální výtok	Cysta v prsu Cervikální dysplazie Výtok z prsů Vulvovaginální pruritus
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Únava Periferní edém	
Vyšetření	Zvýšení tělesné hmotnosti	Zvýšení hladiny aminotransferáz Zvýšení hladiny bilirubinu v krvi Zvýšení hladiny kreatinfosfokinázy v krvi Zvýšení hladiny gamaglutamyltransferázy Zvýšení hladiny triacylglycerolů v krvi	Snížení tělesné hmotnosti

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

Nebyly hlášeny žádné závažné škodlivé účinky z předávkování. V případě předávkování se mohou vyskytnout tyto příznaky: nauzea, zvracení a slabé vaginální krvácení. Antidotum neexistuje a další léčba má být symptomatická.

Drospirenon je nicméně analogem spironolaktonu, který má antimineralokortikoidní vlastnosti. V případě předávkování se proto má sledovat sérová hladina draslíku a sodíku a známky metabolické acidózy.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Hormonální kontraceptiva k systémové aplikaci, progestiny

ATC kód: G03AC10

Mechanismus účinku

Zlynda je tableta obsahující pouze gestagen drospirenon odvozený ze spironolaktonu.

V terapeutických dávkách má drospirenon také antiandrogenní a mírné antimineralokortikoidní vlastnosti. Nemá estrogení, glukokortikoidní ani antiglukokortikoidní aktivitu. Tím má drospirenon farmakologický profil výrazně podobný přirozenému hormonu progesteronu.

Z klinických studií s kombinovanými kontraceptivy s obsahem 3 mg drospirenonu a 0,02 mg ethinylestradiolu vyplynulo, že slabé antimineralokortikoidní vlastnosti mají za následek mírný antimineralokortikoidní účinek.

Farmakodynamické účinky

Kontracepční účinek přípravku Zlynda je dosažen primárně inhibicí ovulace. Drospirenon vykazuje silný antigonadotropní účinek inhibující folikulární stimulaci a ovulaci snížením hladiny luteinizačního hormonu (LH). Navíc má drospirenon účinek na cervix zvýšením viskozity hlenu. Drospirenon má také progestační účinky na endometrium, které se stává tenčím.

Klinická účinnost a bezpečnost

Randomizovaná, otevřená studie fáze II provedená se 60 zdravými mladými ženami hodnotila potenciál přípravku Zlynda (nemikronizovaný drospirenon 4 mg užívaný jednou denně po dobu 24 dnů) k inhibici ovulace odrážející se v ovariální aktivitě [růst folikulu, sérové koncentrace endogenního estradiolu a progesteronu (Hooglandovo skóre)] v porovnání s 0,075 mg desogestrelu podávaného po dobu 28 dnů po dva léčebné cykly. V cyklu 1 nebyla pozorována žádná ovulace u žádné léčby,

zatímco v cyklu 2 byla pozorována jedna ovulace u přípravku Zlynda a jedna ve skupině s desogestremem 0,075 mg.

Ve studii fáze II provedené na 130 ženách došlo k zachování inhibice ovulace navzdory čtyřem stanoveným dnům s opožděným podáním o 24 hodin v den 3, 6, 11 a 22.

Ve dvou multicentrických evropských klinických studiích fáze III, v jedné jednoramenné a jedné kontrolované studii porovnání s desogestremem 0,075 mg, bylo léčeno 1596 žen po dobu 9 až 13 po sobě následujících cyklů přípravkem Zlynda a 341 žen po dobu 9 měsíců desogestremem. V souhrnné analýze těchto dvou studií byly vypočteny následující Pearl indexy:

Pearl index (18-45 let), uživatelka + selhání metody: 0,73 (horní limit 95% intervalu spolehlivosti 1,43)

Pearl index (18-35 let), uživatelka + selhání metody: 0,93 (horní limit 95% intervalu spolehlivosti 1,84)

V jednoramenné multicentrické klinické studii fáze III provedené ve 39 centrech v USA sestávala populace pro hodnocení účinnosti z 953 žen ve věku ≤ 35 let a 5,547 hodnocených cyklů. Během těchto cyklů bylo hlášeno 17 těhotenství (1,8 %; bez ohledu na potvrzení těhotenským testem z moči nebo krve), což znamená Pearl index (95% interval spolehlivosti) 4,0 (2,3; 6,4).

Kontrola cyklu

Během užívání přípravku Zlynda byla hodnocena kontrola cyklu v 9měsíční srovnávací, dvojité zaslepené studii v porovnání s desogestremem 0,075 mg užívaném nepřetržitě.

Výskyt krvácení z vysazení (definováno jako krvácení začínající během 4denního intervalu bez hormonů přípravku Zlynda a trvající až po 8 následujících po sobě jdoucích dnů) byl vyšší – vyskytoval se u méně než 40 % – během prvních cyklů a snižoval se s postupujícím časem. Po 9 měsících užívání bylo krvácení z vysazení zaznamenáno u méně než 20 % uživatelék.

Průměrná doba krvácení/špinění ve skupině s přípravkem Zlynda v porovnání se skupinou s desogestremem během cyklů 2-4 byla $13,1 \pm 13,0$ versus $16,9 \pm 16,9$. Průměrné množství dnů s krvácením/špiněním během cyklů 7-9 bylo $9,7 \pm 10,4$ versus $10,8 \pm 13,3$.

Ve stejné studii byl poměr subjektů bez jakéhokoliv krvácení/špinění (amenorea) během cyklů 2-4 20,1 % pro přípravek Zlynda a 13,5 % pro desogestrel. Poměr subjektů s amenoreou se v cyklech 7-9 zvýšil na 26,7 % pro přípravek Zlynda a na 32,1 % ve skupině s desogestremem.

Počet subjektů s prodlouženou dobou krvácení (>10 po sobě následujících dnů) u přípravku Zlynda v porovnání s desogestremem byl 18,1 %, resp. 26,1 % v cyklech 2-4 a 9,1 % a 16,7 % během cyklů 7-9.

3,3 % subjektů ve skupině s přípravkem Zlynda a 6,6 % ve skupině s desogestremem studii předčasně ukončilo pro nežádoucí účinky spojené s krvácením.

Pediatrická populace

V Evropě byla provedena studie fáze III k hodnocení snášenlivosti, bezpečnosti a přijatelnosti přípravku Zlynda. Do studie, která byla navržena na 6 základních a 7 dodatečných cyklů (následná fáze), celkem tedy 13 cyklů, bylo zařazeno 103 dospívajících a přípravek Zlynda byl subjekty dobře tolerován a akceptován.

U přípravku Zlynda byl vyhodnocen profil krvácení a údaje jsou obecně konzistentní s údaji studie fáze III provedenými u dospělých. Přípravek Zlynda byl spojen se snížením procenta subjektů, u nichž se během doby užívání došlo ke krvácení nebo špinění.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Perorálně podaný drospirenon je rychle a téměř úplně absorbován. Maximální koncentrace léčivé látky přípravku Zlynda v séru, zhruba 28 ng/ml, je dosaženo přibližně za 3-4 hodiny po jednorázovém podání. Současné požití potravy nemá žádný vliv na rozsah absorpce drospirenonu.

Farmakokinetika přípravku Zlynda po jednotlivé a opakovaných dávkách byla studována s obchodovaným přípravkem obsahujícím 3 mg mikronizovaného drospirenonu v kombinaci s ethinylestradiolem. Po opakovaném podání byla relativní biologická dostupnost přípravku Zlynda pro $AUC_{t,ss}$ 76,51 %. Akumulační poměr vyjádřený Rac (AUC) byl 1,9256, zatímco pro kombinovaný přípravek byl 2,7684. Tato zjištění ukazují, že celková expozice drospirenonu je během 28denního cyklu pro přípravek Zlynda nižší, než pro obchodovaný kombinovaný přípravek.

Distribuce

Drospirenon je z 95 % až 75 % vázán na sérový albumin a není vázán na pohlavní hormony vázající globulin (SHBG) ani na kortikosteroidy vázající globulin (CBG). Průměrný distribuční objem drospirenonu je zhruba 4 l/kg.

Biotransformace

Drospirenon je po perorálním podání z velké části metabolizován. Dva nejdůležitější farmakologicky neaktivní metabolity v plazmě jsou kyselá forma drospirenonu vzniklá otevřením laktonového kruhu a 4,5-dihydro-drospirenon-3-sulfát, oba vznikají bez účasti systému P450. Drospirenon je také součástí oxidačního metabolismu katalyzovaného CYP3A4.

In vitro je drospirenon schopen slabě až mírně inhibovat cytochrom P450 enzymy CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 a CYP3A4.

Eliminace

Po perorálním podání klesají plazmatické hladiny drospirenonu s terminálním poločasem 32 hod.

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

Linearita/nelinearita

Farmakokinetika po perorálním podání drospirenonu je úměrná dávkám po jednotlivém podání v rozmezí 1-10 mg.

Rovnovážný stav

Během léčebného cyklu je maximální koncentrace drospirenonu v rovnovážném stavu zhruba 40 ng/ml dosaženo přibližně po 7 dnech léčby. Hladiny drospirenonu se akumulují přibližně faktorem 2 v důsledku poměru konečného poločasu a dávkovacího intervalu.

Zvláštní skupiny pacientek

Vliv poruchy funkce ledvin

S přípravkem Zlynda nebyly provedeny žádné studie posuzující vliv poruchy funkce ledvin na jeho farmakokinetiku. Nicméně hladiny drospirenonu v rovnovážném stavu u žen s lehkou poruchou funkce ledvin (clearance creatininu CL_{cr} 50-80 ml/min) užívajících COC s obsahem drospirenonu byly srovnatelné s ženami, jejichž funkce ledvin byla normální. U žen se středně těžkou 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 lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin byla také dobře snášena. Léčba drospirenonem nevykazovala žádný klinicky významný účinek na koncentrace draslíku v séru.

Vliv poruchy funkce jater

S přípravkem Zlynda nebyly provedeny žádné studie posuzující vliv poruchy funkce jater na jeho farmakokinetiku. Nicméně ženy s poruchou funkce jater mohou metabolizovat steroidní hormony hůř.

U dobrovolnic se středně těžkou poruchou funkce jater užívajících COC byl po jednorázovém podání pozorován asi 50% pokles perorální clearance (Cl/F) ve srovnání s ženami s normální funkcí jater. Pozorovaný pokles clearance drospirenonu u dobrovolnic se středně těžkou poruchou funkce jater ve srovnání se zdravými dobrovolnicemi se neprojevil jako patrný rozdíl koncentrací draslíku v séru. Dokonce ani za přítomnosti diabetu a konkomitantní léčbě spironolaktonem (dvou faktorů, které predisponují pacienta k hyperkalemii), nebyl pozorován vzestup draslíku nad hranici rozmezí normálních hodnot. Závěrem lze říci, že u pacientek s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh B) byl drospirenon dobře tolerován.

Etnické skupiny

Nebyly pozorovány žádné klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice drospirenonu mezi bílými ženami a Japonkami.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

Studie posouzení rizika na životní prostředí ukázaly, že drospirenon může představovat riziko pro vodní prostředí, neboť účinky na reprodukci ryb byly zřejmé již v dávce 0,087 µg/l (LOEC). (viz bod 6.6).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Bílé aktivní potahované tablety:

Jádro tablety:

mikrokrytalická celulóza

laktóza

koloidní oxid křemičitý (E551)

magnesium - stearát (E470b)

Potahová vrstva tablety:

polyvinylalkohol
oxid titaničitý (E171)
makrogol
mastek (E553b)

Zelené placebo potahované tablety:

Jádro tablety:

monohdrát laktózy
kukuřičný škrob
povidon
koloidní oxid křemičitý (E551)
magnesium - stearát (E470b)

Potahová vrstva tablety

hypromelóza (E464)
triacetin
polysorbát 80 (E433)
oxid titaničitý (E171)
hlinitý lak indigokarmínu (E132)
žlutý oxid titaničitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte při teplotě do 25°C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Průhledný PVC-PVdC/Al blistr obsahující 28 potahovaných tablet (24 bílých, aktivních potahovaných tablet a 4 zelené placebo potahované tablety).

Velikost balení: kalendářní balení s 1x28, 3x28, 6x28 a 13x28 potahovanými tabletami.

Kromě krabičky, balení obsahuje obal na blistr.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Tento léčivý přípravek může představovat riziko pro životní prostředí. (Viz bod 5.3).

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Exeltis Czech s.r.o.
Želetavská 1449/9
140 00 Praha 4 - Michle
Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO (A)

17/385/18-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

18. 12. 2019

10. DATUM REVIZE TEXTU

23. 2. 2023