

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Sidretella 0,02 mg/3 mg potahované tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 0,02 mg ethinylestradiolu a 3 mg drospirenonu.

Pomocná látka se známým účinkem: Jedna potahovaná tableta obsahuje 41,80 mg laktózy (ve formě monohydrátu).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Růžové, kulaté, hladké potahované tablety o průměru přibližně 5,7 mm a tloušťce 3,5 mm.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Perorální kontraceptivum.

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

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

##### Jak se přípravek Sidretella užívá

Tablety se musí užívat každý den přibližně ve stejnou dobu v pořadí vytištěném na blistru a pokud je to potřebné zapíjejí se malým množstvím tekutiny.

Jedna tableta přípravku se má užívat denně 21 po sobě jdoucích 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 užití poslední tablety a nemusí skončit před zahájením dalšího blistru.

##### Jak zahájit užívání přípravku Sidretella

- *Hormonální kontraceptivum nebylo dříve užíváno (v minulém měsíci)*

Užívání tablet musí začít první den 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 má zahájit užívání přípravku Sidretella nejlépe následující den po užití poslední aktivní tablety (poslední tableta obsahující účinné látky) předchozího COC, ale nejpozději v den následující po obvyklém intervalu bez užívání tablet nebo intervalu s tabletami placebo předchozího COC. V případě používání vaginálního kroužku nebo transdermální náplasti má žena nejlépe začít užívat přípravek Sidretella v den odstranění, ale nejpozději v době, kdy má provést další aplikaci.

- *Přechod z pouze progestagenní metody (tableta obsahující pouze progestagen, injekce, implantát) nebo z nitroděložního tělíska uvolňujícího progestogen („IUS“)*

Žena může přejít kterýkoliv den z tablety obsahující pouze progestagen (z implantátu nebo IUS v den jeho vyjmutí, z injekčně aplikovatelného přípravku v době, kdy by se podávala další injekce), ale ve všech těchto případech jí má být doporučeno souběžné používání bariérové metody po prvních 7 dnů užívání tablet.

- *Po potratu v prvním trimestru*

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

- *Po porodu nebo potratu v druhém trimestru*

Ženy je nutno upozornit, aby užívání zahájily v den 21. až 28. po porodu nebo potratu v druhém trimestru. Když začnou později, mají být upozorněny, aby navíc používaly bariérovou metodu v průběhu prvních 7 dnů užívání tablet. Pokud však již došlo k pohlavnímu styku, je nutné vyloučit těhotenství před skutečným začátkem užívání COC, nebo žena musí čekat na první menstruační krvácení.

- *Pokyny pro kojící ženy*

Viz bod 4.6.

#### Postup při vynechání tablet

Jestliže žena zapomene užít tabletu o **méně než 12 hodin**, antikoncepční ochrana se tím nesníží. Žena si má vzít tabletu, jakmile si vzpomene a má užívat další tablety v obvyklou dobu.

Jestliže žena zapomene užít tabletu 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-hypofyzo-ovariální osy je třeba 7 dnů nepřerušeno užívání tablet.

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

#### - **Týden 1**

Žena si má 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 těhotenství. Čím více tablet žena zapoměla užít a čím blíže je to fázi bez užívání tablet, tím je vyšší riziko těhotenství.

#### - **Týden 2**

Žena si má 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 užívání 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 si má 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 blistru musí zahájit co nejdříve po využití předchozího blistru, tzn. mezi blistry není žádná přestávka. Krvácení z vysazení se pravděpodobně dostaví až po využití 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 blistru. Tím vznikne interval 7 dnů bez užívání tablet včetně dnů, kdy byly tablety vynechány, a poté následuje užívání z dalšího blistru.

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 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 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 blistru.

#### Jak oddálit krvácení z vysazení

Přeje-li si žena oddálit krvácení, musí pokračovat v užívání tablet z dalšího blistru přípravku Sidretella bez obvyklé přestávky bez užívání tablet. Tak lze pokračovat podle přání až do využití 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 přípravku Sidretella.

Přeje-li si žena přesunout periodu na jiný den v týdnu, než 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).

### **Doplňující informace pro zvláštní populace**

#### *Pediatrická populace*

Přípravek Sidretella je indikován pouze po menarche.

#### *Starší pacientky*

Přípravek Sidretella není indikován po menopauze.

### *Pacientky s poruchou funkce jater*

Přípravek Sidretella je kontraindikován u žen s těžkými jaterními onemocněními. Viz také body 4.3 a 5.2.

### *Pacientky s poruchou funkce ledvin*

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

### **Způsob podání**

Perorální podání.

### **4.3 Kontraindikace**

Kombinovaná hormonální antikoncepce (CHC) se nesmí používat u následujících stavů.

Pokud by se jakékoliv z onemocnění objevilo poprvé během používání CHC, užívání přípravku je nutno okamžitě ukončit.

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 hyperhomocysteinémie 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 dyslipoproteinémie.
- Těžké jaterní onemocnění právě probíhající nebo v anamnéze až do navrácení hodnot jaterních funkcí k normálu.
- Závažná renální insuficience nebo akutní selhání ledvin.
- Přítomnost nebo anamnéza jaterních nádorů (benigních nebo maligních).
- Známé nebo suspektní malignity ovlivnitelné pohlavními hormony (např. pohlavní orgány či prsa),
- Nediagnostikované vaginální krvácení.
- Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Přípravek Sidretella je kontraindikován při současném užívání léčivých přípravků obsahujících ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir, léčivých přípravků obsahujících glekaprevir/pibrentasvir nebo sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (viz bod 4.5).

#### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

##### Upozornění

Pokud jsou přítomna jakákoli onemocnění nebo rizikové faktory uvedené níže, má být vhodnost přípravku Sidretella s ženou prodiskutována.

V případě zhoršení nebo prvního výskytu jakéhokoli z těchto stavů nebo rizikových faktorů má být ženě doporučeno, aby kontaktovala svého lékaře, který stanoví, zda má užívání přípravku Sidretella ukončit.

V případě podezření nebo potvrzení žilního tromboembolismu (VTE) nebo arteriálního tromboembolismu (ATE) musí být přerušeno užívání kombinované hormonální antikoncepce (CHC). V případě, že je antikoagulační léčba zahájena, má být užívána adekvátní alternativní antikoncepce a to z důvodu teratogenních účinků antikoagulační léčby (kumariny).

##### *Cirkulační poruchy*

###### Riziko žilního tromboembolismu (VTE)

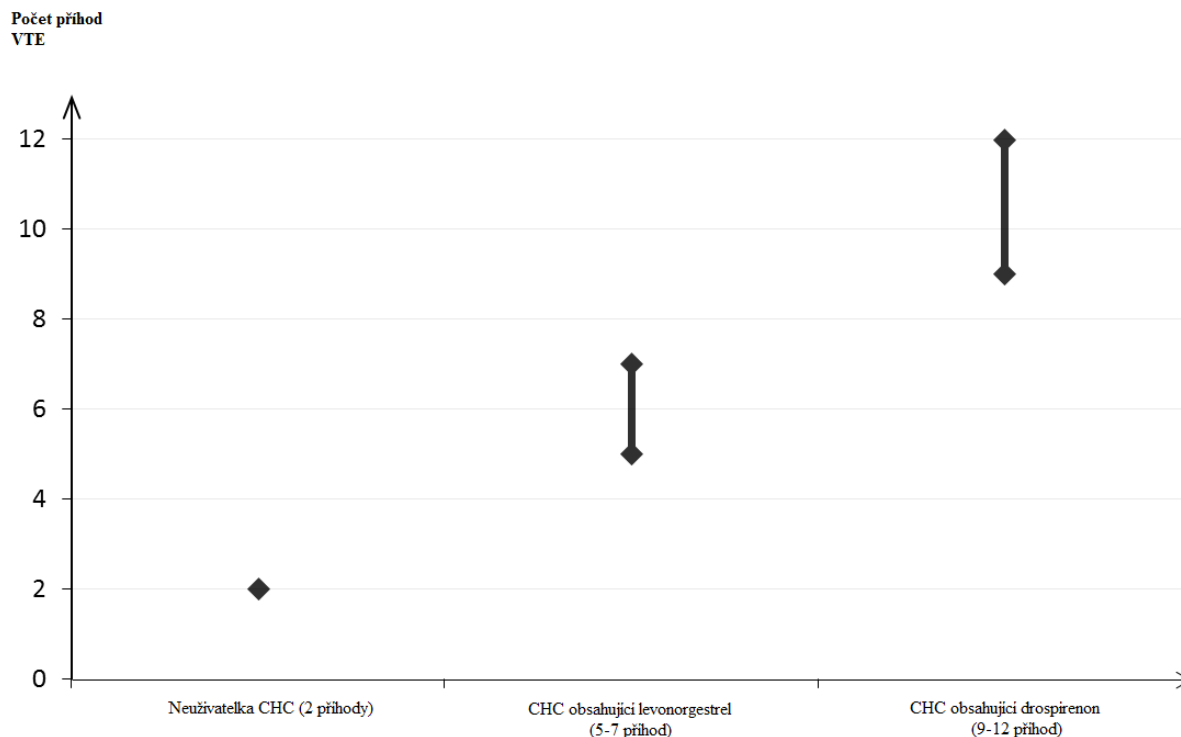
Užívání jakékoli kombinované hormonální antikoncepce (CHC) zvyšuje riziko žilního tromboembolismu (VTE) ve srovnání s jejím neužíváním. **Přípravky, které obsahují levonorgestrel, norgestimát nebo norethisteron jsou spojovány s nejnižším rizikem VTE. Další přípravky, jako je přípravek Sidretella mohou mít až dvakrát vyšší úroveň rizika. Rozhodnutí používat jakýkoli přípravek jiný než ten, který má nejnižší riziko VTE, má být učiněno po diskuzi se ženou, aby se zajistilo, že rozumí riziku VTE u přípravku Sidretella, 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 se<sup>1</sup>, že z 10 000 žen, které užívají CHC obsahující drospirenon, se u 9 až 12 žen vyvine VTE během jednoho roku; v porovnání s přibližně 6<sup>2</sup> případy u žen, které užívají CHC obsahující levonorgestrel. V obou případech je tento počet VTE za rok menší než počet očekávaný u žen během těhotenství nebo v poporodním období. VTE může být fatální v 1-2 % případů.

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

<sup>2</sup> 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.

Graf 1: Počet příhod VTE na 10 000 žen za rok



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 1). Přípravek Sidretella je kontraindikován, pokud má žena více rizikových faktorů, které pro ni představují vysoké riziko žilní trombózy (viz bod 4.3). Pokud má žena více než jeden rizikový faktor, je možné, že zvýšení rizika je vyšší než součet jednotlivých faktorů – v tomto případě má být zváženo její celkové riziko VTE. Pokud je poměr přínosů a rizik považován za negativní, nesmí být CHC předepisována (viz bod 4.3).

Tabulka 1: Rizikové faktory VTE

Rizikový faktor	Poznámka
Obezita (Index tělesné hmotnosti nad 30 kg/m <sup>2</sup> )	Při zvýšení BMI se riziko významně zvyšuje. 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.  Poznámka: dočasná imobilizace, včetně cestování letadlem > 4 hodiny může být také rizikovým faktorem VTE, zvláště u žen s dalšími rizikovými faktory.	V těchto situacích je doporučeno ukončit užívání pilulky (v případě plánovaného chirurgického výkonu minimálně 4 týdny předem) a nezahajovat užívání do dvou týdnů po kompletní remobilizaci. Má se použít další antikoncepční metoda pro zabránění nechtěnému těhotenství. Pokud přípravek Sidretella nebyl předem vysazen, má být zvážena antitrombotická léčba.

Pozitivní rodinná anamnéza (žilní tromboembolismus kdykoli u sourozence nebo rodiče, zvláště v relativně nízkém věku např. do 50 let věku).	Pokud je suspektní hereditární predispozice, má být žena před rozhodnutím o užívání jakékoli CHC odeslána k odborníkovi na konzultaci.
Další onemocnění související s VTE	Zhoubné onemocnění, systémový lupus erytematoses, hemolyticko-uremický syndrom, chronické zánětlivé onemocnění střev (Crohnova choroba nebo ulcerózní kolitida) a srpkovitá anémie.
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 (viz bod 4.6).

#### *Príznaky VTE (hluboká žilní trombóza a plicní embolie)*

V případě objevení se příznaků má 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;
- silný pocit na omdlení 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 2). Přípravek Sidretella je kontraindikován, pokud má žena jeden závažný rizikový faktor nebo více rizikových faktorů ATE, které pro ni představují riziko arteriální trombózy (viz bod 4.3). Pokud má žena více než jeden rizikový faktor, je možné, že zvýšení rizika je vyšší než součet jednotlivých faktorů - v tomto případě má být zváženo její celkové riziko. Pokud je poměr přínosů a rizik považován za negativní, nesmí být CHC předepisována (viz bod 4.3).

Tabulka 2: Rizikové faktory ATE

Rizikové faktory	Poznámka
Vyšší věk	Zvláště nad 35 let.
Kouření	Ženě má být doporučeno, aby nekouřila, pokud chce užívat CHC. Ženám ve věku nad 35 let, které dále kouří, má být důrazně doporučeno, aby používaly jinou metodu antikoncepce.
Hypertenze	
Obezita (index tělesné hmotnosti nad 30 kg/m <sup>2</sup> )	Při zvýšeném BMI se riziko významně zvyšuje. Zvláště důležité u žen s dalšími rizikovými faktory.
Pozitivní rodinná anamnéza (arteriální tromboembolismus kdykoli u sourozence nebo rodiče, zvláště v relativně nízkém věku např. do 50 let věku)	Pokud je suspektní hereditární predispozice, má být žena odeslána k odborníkovi na konzultaci před rozhodnutím o užívání jakékoli CHC.
Migréna	Zvýšení frekvence nebo závažnosti migrény během užívání CHC (což může být prodromální známka cévní mozkové příhody) může být důvodem okamžitého ukončení léčby.
Další onemocnění související s nežádoucími cévními příhodami	Diabetes mellitus, hyperhomocysteinémie, chlopenní srdeční vada a fibrilace síní, dyslipoproteinémie a systémový lupus erytematodes.

#### *Příznaky ATE*

V případě příznaků má 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 naznačující, 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) uživatelů perorálních kombinovaných kontraceptiv, 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. Toto zvýšené riziko postupně mizí v průběhu 10 let po ukončení používání COC. Protože je nádorové onemocnění prsu vzácné u žen ve věku do 40 let, zvýšení počtu diagnóz tumoru prsu u současných a nedávných uživatelék COC je malé v poměru k celkovému riziku nádorového onemocnění prsu. Tyto studie pro tuto kazuistiku neposkytují důkazy. Příčina pozorovaného zvýšení rizika může být způsobena 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 v nadbříšku, zvětšení jater nebo známkách nitrobřišního krvácení 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.

#### Další stavy

Progestagenní složka v přípravku Sidretella 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 funkce ledvin při současném podávání kalium šetřících léčivých přípravků sérové koncentrace kalia lehce, nikoliv však signifikantně, vzrostly během podávání drospirenonu. Proto se doporučuje kontrolovat sérové hladiny kalia během prvního cyklu užívání u pacientek s renální insuficiencí, které měly sérové hladiny kalia před zahájením užívání při horní hranici normy, a to zejména během současného podávání kalium šetřících léčiv. Viz 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 užívání 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 erythematosus; hemolytický uremický syndrom; Sydenhamova chorea; herpes gestationis; ztráta sluchu spojená s otosklerózou.

Exogenní estrogény mohou vyvolat nebo zhoršit příznaky dědičného a získaného angioedému.

Akutní či chronické poruchy funkce jater si mohou vynutit přerušení používání COC, dokud se markery jaterních funkcí 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, vyžaduje přerušení užívání COC.

Přestože COC může mít vliv na periferní inzulínovou rezistenci a glukózovou 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 diabetické pacientky pečlivě sledovat, zejména v časném stádiu používání COC.

V souvislosti s užíváním COC bylo hlášeno zhoršení epilepsie, Crohnovy choroby a ulcerózní kolitidy.

Příležitostně se může objevit chloasma, a to zvláště u žen s anamnézou chloasma gravidarum. Ženy, které jsou náchylné ke vzniku chloasma, se mají během užívání COC vyvarovat expozici slunečnímu či ultrafialovému záření.

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.

#### Lékařské vyšetření/konzultace

Před prvním užíváním nebo znovuzahájením léčby přípravkem Sidretella má být získána kompletní anamnéza (včetně rodinné anamnézy) a musí být vyloučeno těhotenství. Má se změřit krevní tlak a má být provedeno tělesné vyšetření při zvážení kontraindikací (viz bod 4.3) a upozornění (viz bod 4.4). Je důležité, aby byla žena upozorněna na informace o žilní a arteriální trombóze, včetně rizika přípravku Sidretella v porovnání s dalšími typy CHC, na příznaky VTE a ATE, známé rizikové faktory a co má dělat v případě suspektní trombózy.

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

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

#### Snížená účinnost

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

#### Snížení kontroly cyklu

Při užívání všech kombinovaných perorálních kontraceptiv (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 něž 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 dalším užíváním COC se musí vyloučit těhotenství.

Přípravek Sidretella obsahuje 44 mg monohydrátu laktózy v jedné tabletě. 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 tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Poznámka: aby byly zjištěny možné interakce, mají být prostudovány příbalové informace souběžně podávaných léků.

### **Účinky jiných léčivých přípravků na přípravek Sidretella**

Interakce se mohou objevit s léky, 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.

#### Léčba

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 léků, mají přechodně používat navíc k COC bariérovou metodu kontracepce nebo jinou metodu kontracepce. Bariérová metoda musí být používána po celou dobu léčby souběžně podávaným lékem a následujících 28 dnů po ukončení léčby.

Pokud léčba zasáhne do ukončení užívání tablet COC ze stávajícího blistru, pak má být další blister COC načat ihned po předchozím bez obvyklého intervalu bez užívání tablet.

#### *Dlouhodobá léčba*

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

V literatuře byly popsány následující interakce:

#### *Látky zvyšující clearance COC (snižují účinnost COC enzymovou indukcí), např.*

Barbituráty, bosentan, karbamazepin, fenytoin, primidon, rifampicin a léky na HIV infekci 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 zvyšovat nebo snižovat plazmatické koncentrace estrogenu nebo progesterinu. Účinek těchto změn může být v některých případech klinicky významný.

Proto mají být prostudovány informace o přípravku k souběžné léčbě HIV/HCV, aby byly identifikovány možné interakce, a příslušná doporučení. V případě jakýchkoliv pochybností mají ženy léčené inhibitory proteázy nebo nenukleosidovými inhibitory reverzní transkriptázy navíc užívat bariérovou metodu kontracepce.

#### *Látky snižující clearance COC (enzymové inhibitory)*

Klinický význam možných interakcí s inhibitory enzymu zůstává neznámý.

Současné podávání silných inhibitorů CYP3A4 může zvýšit plazmatické koncentrace estrogenu, progesterinu nebo obou.

Ve studii s opakovanými dávkami kombinace drospirenon (3 mg/den)/ethinylestradiol (0,02 mg/den), současně užívání silného inhibitoru CYP3A4 ketokonazolu po dobu 10 dní zvýšilo AUC(0–24 h) drospirenonu 2,7krát a ethinylestradiolu 1,4krát.

Bylo zjištěno, že etorikoxib v dávkách od 60 mg/den do 120 mg/den zvyšuje plazmatické koncentrace ethinylestradiolu 1,4 až 1,6krát, zejména, je-li užíván současně s kombinovanými hormonálními kontraceptivy obsahujícími 0,035 mg ethinylestradiolu.

## Účinky přípravku Sidretella na jiné léčivé přípravky

COC mohou ovlivňovat metabolismus některých jiných léčivých látek. Mohou jejich plazmatické a tkáňové koncentrace buď zvyšovat (např. cyklosporin) nebo snižovat (např. lamotrigin).

Na základě studií interakcí *in vivo* na dobrovolnících, které užívaly omeprazol, simvastatin nebo midazolam jako substrát, se ukázalo, že klinicky relevantní interakce drospirenonu v dávce 3 mg s cytochromem P450 zprostředkovaným metabolismem jiných léčivých látek je nepravděpodobná. Klinická data ukazují, že ethinylestradiol inhibuje clearance CYP1A2 substrátů, což vede k mírnému (např. theofylin) nebo střednímu (např. tizanidin) vzestupu jejich plazmatických koncentrací.

### Jiné formy interakce

U pacientek bez insuficience ledvin, souběžné podávání drospirenonu a inhibitorů ACE nebo NSAID neprokázalo signifikantní účinek na kalium v séru. Nicméně, souběžné užívání přípravku Sidretella s antagonisty aldosteronu nebo kalium šetřícími diuretiky studováno nebylo. V tomto případě je potřeba před prvním cyklem léčby provést testy kalia v séru. Viz bod 4.4.

### Farmakodynamické interakce

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 na 5násobek horní hranice normálních hodnot (ULN) výrazně častěji u žen, které užívaly léčivé přípravky obsahující ethinylestradiol, jako jsou kombinovaná hormonální kontraceptiva (CHC). Navíc také u pacientek léčených glekaprevirem/pibrentasvirem nebo sofosbuvirem/velpatasvirem/voxilaprevirem bylo pozorováno zvýšení hladin ALT u žen užívajících léčivé přípravky obsahující ethinylestradiol, jako je CHC (viz bod 4.3).

Proto je třeba uživatelky přípravku Sidretella před zahájením léčby těmito kombinovanými léčebnými režimy převést na alternativní antikoncepční metodu (např. antikoncepci obsahující jen gestagen nebo nehormonální metody antikoncepce). Přípravek Sidretella je možné znovu začít užívat 2 týdny po ukončení léčby těmito kombinovanými léčebnými režimy.

### Laboratorní testy

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

## 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

### Těhotenství

Přípravek Sidretella není k užívání během těhotenství indikován.

Jestliže dojde během užívání přípravku Sidretella k otěhotnění, přípravek je nutné neprodleně vysadit. Rozsáhlé epidemiologické studie však nezaznamenaly zvýšené riziko vrozených vad u dětí narozených ženám užívajících kombinovaná perorální kontraceptiva (COC) před otěhotněním, ani teratogenní vliv COC neúmyslně užívaných v těhotenství.

Studie na zvířatech 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 přípravku Sidretella v těhotenství jsou příliš omezené, než aby bylo možno udělat závěry týkající se negativního vlivu přípravku Sidretella 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 Sidretella (viz body 4.2 a 4.4).

#### Kojení

Kojení může být COC ovlivněno, protože se může snižovat množství a měnit složení mateřského mléka. Proto se používání COC všeobecně nedoporučuje, dokud kojící matka své dítě zcela nepřestane kojit. Malá množství kontracepčních 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 uživatelůk COC.

#### 4.8 Nežádoucí účinky

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

Během užívání 0,02 mg ethinylestradiolu + 3 mg drospirenonu byly hlášeny následující nežádoucí účinky.

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

Třída orgánových systémů	Frekvence nežádoucích účinků			
	Časté ≥ 1/100 až < 1/10	Méně časté ≥ 1/1 000 až < 1/100	Vzácné ≥ 1/10 000 až < 1/1 000	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
<b>Infekce a infestace</b>		Kandidóza, herpes simplex		
<b>Poruchy imunitního systému</b>		Alergická reakce	Astma	Exacerbace příznaků dědičného a získaného angioedému
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>		Zvýšená chuť k jídlu		
<b>Psychiatrické poruchy</b>	Emocionální labilita	Deprese, nervozita, porucha spánku		
<b>Poruchy nervového systému</b>	Bolest hlavy	Parestezie, závratě		
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>			Hypoakuzie	
<b>Poruchy oka</b>		Poruchy vidění		
<b>Srdeční poruchy</b>		Extrasystoly, tachykardie		

<b>Cévní poruchy</b>		Plicní embolie, hypertenze, hypotenze, migréna, varikózní žíly	Žilní tromboembolismus (VTE), arteriální tromboembolismus (ATE)	
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>		Faryngitida		
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	Bolest břicha	Nauzea, zvracení, gastroenteritis, průjem, zácpa, gastrointestinální poruchy		
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>	Akné	Angioedém Alopecie, ekzém, pruritus, vyrážka, suchá kůže, seborea, kožní poruchy	Erythema nodosum Erythema multiforme	
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</b>		Bolest krku, bolest v končetinách, svalové křeče		
<b>Poruchy ledvin a močových cest</b>		Cystitis		
<b>Poruchy reprodukčního systému a prsu</b>	Bolest prsou, zvětšení prsu, citlivost prsů, dysmenorea, metroragie	Nádory prsů, fibrocystická onemocnění prsů, galaktorea, ovariální cysta, návaly horka, menstruační poruchy, amenorea, menoragie, vaginální kandidóza, vaginitida, výtok z genitálií, vulvovaginální poruchy, suchost pochvy, bolest pánve, suspektní nález z cervikálního stěru (Pap), snížení libida		

<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>		Edémy, astenie, bolest, nadměrná žízeň, zvýšené pocení		
<b>Vyšetření</b>	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:

- Žilní tromboembolické příhody.
- Arteriální tromboembolické příhody.
- Hypertenze.
- Tumory jater.
- Výskyt nebo zhoršení stavů, pro které spojení s užíváním COC není jednoznačné: Crohnova choroba, ulcerózní 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 užívání COC, dokud se markery jaterních funkcí nevrátí k normálním hodnotám.

U uživatelek perorálních kontraceptiv je lehce zvýšena frekvence diagnózy rakoviny prsu. Protože rakovina prsu je vzácná u žen mladších 40 let, počet případů je navíc malý ve vztahu k celkovému riziku rakoviny prsu. Kauzální vztah ke kombinovaným perorálním kontraceptivům není znám. Další informace viz body 4.3 a 4.4.

#### Interakce

Následkem interakcí jiných léků (enzymových induktorů) s perorální kontracepcí může být krvácení z průniku a/nebo selhání kontracepce (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 přípravkem Sidretella nejsou dosud žádné zkušenosti. Na základě zkušeností s ostatními perorálními kombinovanými kontraceptivy by se v tomto případě mohly vyskytnout tyto příznaky: nauzea,

zvracení a krvácení z vysazení. Krvácení z vysazení se může objevit dokonce i u dívek před menarché, pokud náhodně užijí tento přípravek.  
Antidota nejsou známa, a proto má být léčba symptomatická.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Pohlavní hormony a modulátory genitálního systému. Progestiny a estrogény, 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 přípravku Sidretella je založen na interakci různých faktorů, kdy se za nejdůležitější považuje inhibice ovulace a změny v endometriu.

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

Z klinických studií vyplynulo, že slabé antimineralokortikoidní vlastnosti přípravku Sidretella mají za následek jeho mírný antimineralokortikoidní účinek.

### 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

#### Drospirenon

##### Absorpce

Perorálně podaný drospirenon je rychle a téměř úplně absorbován. Maximální koncentrace účinné látky v séru 38 ng/ml kterých 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 vázící globulin (SHBG) ani na kortikosteroidy vázící globulin (CBG). Jen 3-5 % celkové sérové koncentrace účinné 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 cytochromu P450, a to CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 a CYP3A4.



### 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 exkrecčním 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 poločasu a dávkovacího intervalu.

### Zvláštní skupiny pacientů

#### *Vliv poruchy funkce ledvin*

Hladiny drospirenonu v rovnovážném stavu u žen s mírnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu Cl<sub>cr</sub>, 50-80 ml/min) byly srovnatelné s ženami, jejichž funkce ledvin byla normální. U žen se středně závažnou poruchou funkce ledvin (Cl<sub>cr</sub> 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.

#### *Vliv poruchy 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 současné léčby spironolaktonem (dvou faktorů, které predisponují pacienta k hyperkalémii) 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. Nejvyšších plazmatických koncentrací okolo 33 pg/ml je dosaženo po jednorázové perorální dávce během 1–2 hodin. Absolutní biologická dostupnost, 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 globulinu vázajícího kortikoidy (CBG). Aparentní distribuční objem je přibližně 5 l/kg.

### Biotransformace

Ethinylestradiol podléhá významnému metabolismu prvního průchodu v tenkém střevě a v játrech. Ethinylestradiol je primárně metabolizován aromatickou hydroxylací, vzniká však velké množství různých

hydroxylovaných a methylovaných metabolitů, které jsou přítomny jako volné metabolity nebo konjugované s kyselinou glukuronovou a sírovou. Metabolická clearance ethinylestradiolu je 5 ml/min/kg. *In vitro* je ethinylestradiol reverzibilním inhibítoem CYP2C19, CYP1A1 a CYP1A2, stejně jako inhibítoem založeném na mechanismu působení 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 drospirenonu v dávkách vyšších, než jaké jsou přijímány v přípravku Sidretella, 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 laktózy  
Předbobtnalý (kukuřičný) škrob  
Povidon  
Sodná sůl kroskarmelózy  
Polysorbát 80  
Magnesium-stearát

#### **Potahová vrstva**

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 uchování.

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Blistry z hliníkové vytlačovací fólie a PVC/PVDC fólie.

Velikost balení:

1× 21 potahovaných tablet

2× 21 potahovaných tablet

3× 21 potahovaných tablet

6× 21 potahovaných tablet

13× 21 potahovaných tablet

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Žádné zvláštní požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Zentiva, k. s., U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Česká republika

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

17/112/10-C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 10. 2. 2010

Datum posledního prodloužení registrace: 10. 4. 2016

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

18. 12. 2022