

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Kirga 3 mg/0,02 mg potahované tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

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

#### Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna potahovaná tableta obsahuje monohydrát laktosy 48,53 mg a sójový lecithin 0,070 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Bílá až téměř bílá, kulatá, bikonvexní potahovaná tableta, průměr 6 mm. Na jedné straně vyraženo "G73", na druhé straně hladká.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Perorální kontracepce.

Rozhodnutí předepsat přípravek Kirga 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 Kirga v porovnání s dalšími přípravky kombinované hormonální kontracepce (CHC) (viz body 4.3 a 4.4).

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

Způsob podání: perorální podání

#### Dávkování

##### **Jak užívat přípravek Kirga**

Tablety se musí užívat každý den přibližně ve stejnou dobu, v pořadí vyznačeném na blistru, podle potřeby se zapíjejí tekutinou. Užívá se jedna tableta denně po dobu 21 po sobě následujících dnů. Užívání z nového blistru začíná po sedmidenním intervalu bez užívání tablet, během kterého obvykle dojde ke krvácení z vysazení. To začíná obvykle za 2 - 3 dny po užití poslední tablety a nemusí být ukončeno v době zahájení užívání z dalšího blistru.

##### **Jak zahájit užívání přípravku Kirga**

- *Nepředcházelo-li užívání hormonální kontracepce (v předchozím měsíci)*

Užívání tablet se zahájí 1. den přirozeného cyklu ženy (tzn. první den jejího menstruačního krvácení).

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

Žena by měla zahájit užívání přípravku Kirga 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 použití vaginálního kroužku nebo transdermální náplasti by měla žena zahájit užívání přípravku Kirga nejlépe v den jejich odstranění, ale nejpozději v době, kdy by mělo dojít k jejich další aplikaci/zavedení.

- *Přechod z kontracepční metody obsahující pouze progestogen (pilulka s progestogenem, injekce, implantát) nebo z nitroděložního systému uvolňujícího progestogen (IUS)*

Žena může být převedena z pilulky s progestogenem kdykoli (z implantátu nebo z IUS v den jejich vyjmutí; z injekcí v den, 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.

- *Užívání po potratu v prvním trimestru*

Žena může zahájit užívání okamžitě. Pokud tak učiní, nepotřebuje další kontracepční opatření.

- *Užívání po porodu nebo po potratu ve druhém trimestru*

Ženě je třeba doporučit, aby zahájila užívání mezi 21. až 28. dnem po porodu nebo po potratu ve druhém trimestru. Pokud zahájí užívání později, je třeba doporučit, aby použila navíc bariérovou metodu kontracepce po dobu prvních 7 dnů. Pokud však již předtím došlo k pohlavnímu styku, je třeba před skutečným zahájením užívání COC vyloučit těhotenství nebo musí žena vyčkat na první menstruační krvácení.

Kojící ženy viz bod 4.6.

### **Postup při vynechání tablet**

Pokud se užití tablety opozdí o **méně než 12 hodin**, není kontracepční ochrana snížena. Žena musí užít tabletu okamžitě, jakmile si vzpomene a další tablety pak užije v obvyklou dobu.

Je-li užití tablety opožděno o **více než 12 hodin**, kontracepční ochrana může být snížena. Další opatření se pak mohou řídit následujícími dvěma základními pravidly:

1. Užívání tablet nesmí být nikdy přerušeno na dobu delší než 7 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 doporučení:

- 1. týden

Uživatelka musí užít poslední vynechanou tabletu okamžitě, jakmile si vzpomene, i kdyby to znamenalo užití dvou tablet současně. Poté pokračuje v užívání 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 bylo vynecháno a čím blíže byly tyto tablety k pravidelnému intervalu bez užívání, tím větší je riziko otěhotnění.

- 2. týden

Uživatelka musí užít poslední vynechanou tabletu okamžitě, jakmile si vzpomene, i kdyby to znamenalo užití dvou tablet současně. Poté pokračuje v užívání tablet v obvyklou dobu. Pokud žena užívala tablety pravidelně 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 7 dnů.

- 3. týden

Vzhledem k nadcházejícímu 7dennímu intervalu bez užívání tablet je velké nebezpečí snížení spolehlivosti kontracepce. Přesto však upravením schématu užívání lze předejít snížení kontracepční ochrany. Bude-li se uživatelka 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. Uživatelka musí užít poslední vynechanou tabletu okamžitě, jakmile si vzpomene, i kdyby to znamenalo užití dvou tablet současně. Poté pokračuje v užívání tablet v obvyklou dobu. Užívání z následujícího blistru pak zahájí okamžitě po využívání 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 blistru. Tím vznikne interval 7 dnů bez užívání tablet včetně dnů, kdy byly tablety vynechány, a poté následuje užívání z dalšího blistru.

Pokud žena zapomene užít tablety a následně se nedostaví krvácení z vysazení v prvním normálním intervalu bez užívání tablet, je třeba zvážit možnost těhotenství.

### **Postup v případě gastrointestinálních poruch**

V případě závažnějších gastrointestinálních poruch (například zvracení nebo průjmu) nemusí dojít k úplnému vstřebání a je třeba použít další kontracepční opatření.

Dojde-li do 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“. Nechce-li žena měnit obvyklé schéma užívání tablet, musí užít zvláštní tabletu (y) z jiného blistru.

### **Jak oddálit krvácení**

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

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 z následujícího blistru ke krvácení z průniku a špinění (podobně jako při oddálení periody).

### 4.3 Kontraindikace

Kombinovanou hormonální antikoncepci (CHC) nelze užívat v případě některého z níže uvedených stavů. Pokud se některý z těchto stavů objeví poprvé v průběhu užívání CHC, užívání přípravku je třeba okamžitě ukončit.

- Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Hypersenzitivita na burské oříšky nebo sóju.
- 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.
- Závažná renální insuficience nebo akutní renální selhání.
- Existující jaterní tumory nebo jejich výskyt v anamnéze (benigní či maligní).
- Přítomnost pohlavními steroidy ovlivnitelných malignit (např. pohlavních orgánů nebo prsů) nebo podezření na ně.
- Vaginální krvácení s nediodagnostikovanou příčinou.

Přípravek Kirga je kontraindikován při současném užívání léčivých přípravků obsahujících ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir (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 Kirga 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 Kirga 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, měla by 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 Kirga 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 Kirga, 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 trvajícím 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 používají 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 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.

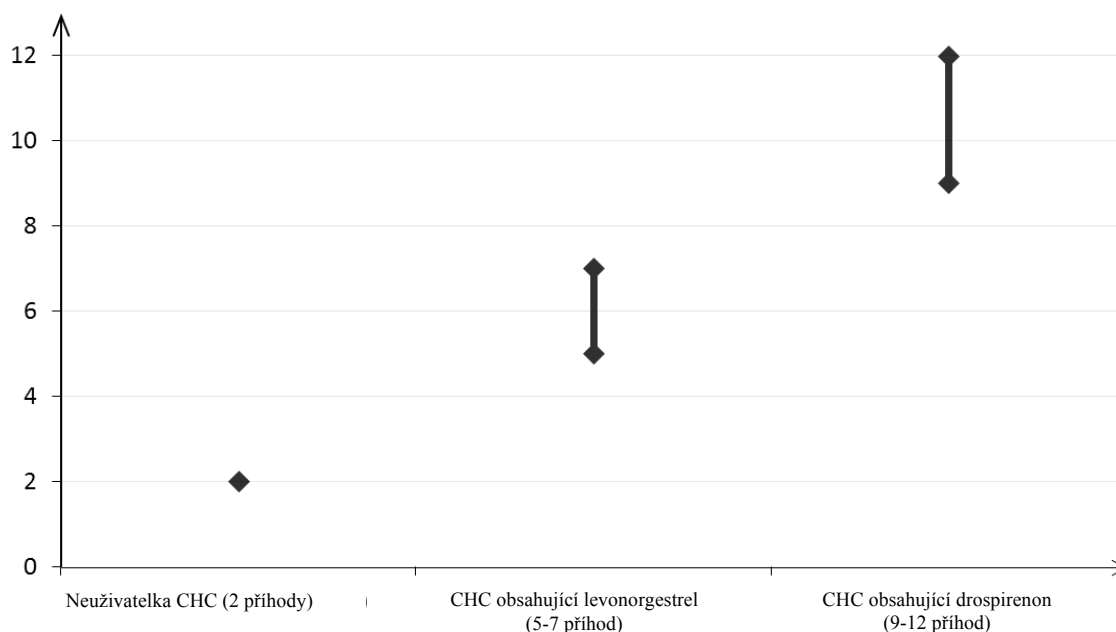
---

<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.

## Počet příhod VTE na 10 000 žen za rok

Počet příhod  
VTE



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

### Rizikové faktory VTE

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

Přípravek Kirga 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 <sup>2</sup> )	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 užívání antikoncepčních tablet (v případě plánovaného chirurgického výkonu minimálně 4 týdny předem) a nezahajovat užívání 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 Kirga 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 suspektní 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 erythematoses, 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 (pro informaci o „Fertilita, 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 pocíťována pouze vstoje 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 způsobené světlem;
- 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 Kirga 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**

<b>Rizikový faktor</b>	<b>Poznámka</b>
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 <sup>2</sup> )	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.

#### • Nádory

V některých epidemiologických studiích bylo hlášeno zvýšené riziko karcinomu děložního hrdla při dlouhodobém užívání COC (> 5 let), ale stále pokračují spory o tom, do jaké míry lze tento výsledek vztahovat k dalším zjištěným faktorům týkajících se sexuálního chování a dalších faktorů jako například lidskému papilloma viru (HPV).

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

Ve vzácných případech byly u uživatelék COC hlášeny benigní jaterní tumory a ještě vzácněji maligní jaterní tumory. V ojedinělých případech vedly tyto tumory k život ohrožujícímu nitrobřišnímu krvácení. Objeví-li se silná bolest v nadbřišku, zvětšení jater nebo známky nitrobřišního krvácení u ženy užívající COC, je třeba v diferenciální diagnóze vzít v úvahu možnost hepatálního tumoru.

Při užívání vysokodávkovaných COC (0,05 mg ethinylestradiolu) je sníženo riziko endometriálního a ovariálního karcinomu. Zda toto platí i pro nízkodávková COC, je třeba ještě potvrdit.

#### • Ostatní stavy

Progesterinová složka tohoto přípravku je antagonistou aldosteronu s draslík šetřícími vlastnostmi. Ve většině případů se neočekává zvýšení hladiny draslíku. V klinické studii však u některých pacientek s mírnou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin a současným užíváním draslík šetřících léčivých přípravků došlo během užívání drospirenonu k mírnému, ale ne signifikantnímu zvýšení hladiny draslíku v séru. Proto se doporučuje kontrola sérového draslíku během prvního léčebného cyklu u pacientek s renální insuficiencí a s hladinami draslíku při horní hranici normy již před užíváním a zvláště pak při současném užívání draslík šetřících léčivých přípravků. Viz také bod 4.5.

U žen, které trpí hypertriglyceridemií, nebo které mají toto onemocnění v rodinné anamnéze, může být v průběhu užívání COC zvýšené riziko pankreatitidy.

Přestože bylo u mnoha žen užívajících COC zaznamenáno lehké zvýšení krevního tlaku, klinicky významný vzestup je vzácný. 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. Uzná-li lékař za vhodné, může být COC nasazeno, jestliže lze antihypertenzní terapii dosáhnout normálních hodnot krevního tlaku.

O zhoršení nebo prvním projevu následujících stavů se hovoří v souvislosti jak s těhotenstvím, tak s užíváním COC, ale průkaz souvislosti s COC je nepřesvědčivý: žloutenka a/nebo svědění související s cholestázou, žlučové kameny, porfyrie, systémový lupus erythematodes, hemolyticko-uremický syndrom, Sydenhamova chorea, herpes gestationis, ztráta sluchu způsobená otosklerózou.

U žen s vrozeným angioedémem mohou exogenní estrogény indukovat nebo exacerbovat symptomy angioedému.

Přerušení užívání COC může být nevyhnutelné při akutních nebo chronických poruchách jaterních funkcí na dobu, než se markery jaterních funkcí vrátí k normálním hodnotám. Přerušení užívání COC rovněž vyžaduje recidiva cholestatické žloutenky a/nebo pruritu s cholestázou souvisejícího, které se poprvé objevily v těhotenství nebo během dřívějšího užívání pohlavních steroidů.

Přestože COC mohou mít vliv na periferní inzulinovou resistenci a na glukosovou toleranci, neexistuje důkaz, že u diabetiček užívajících nízkodávkovaná COC (obsahujících < 0,05 mg ethinylestradiolu) je nutné změnit terapeutický režim pro diabetes. V každém případě však diabetičky užívající COC musí být pečlivě sledovány, zvláště na začátku jejich užívání.

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

Někdy se může objevit chloasma a to zvláště u žen, které mají v anamnéze chloasma gravidarum. Ženy, které mají dispozici ke vzniku chloasmat, se mají během užívání COC vyhnout slunění a expozici ultrafialovému záření.

.

### **Lékařské vyšetření/konzultace**

Před prvním užíváním nebo znovuzahájením užívání přípravku Kirga 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 zvážení 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 Kirga 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.

### **Snížení účinnosti**

Účinnost COC může být snížena například při vynechání tablet (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 COC se může objevit nepravidelné krvácení (špinění nebo krvácení z průniku) a to především během prvních měsíců užívání. Z toho důvodu má hledání příčiny nepravidelného krvácení smysl až po adaptačním intervalu přibližně tří cyklů.

Pokud nepravidelné krvácení pokračuje nebo se objeví po období pravidelných cyklů, pak je třeba uvážit možnost nehormonální příčiny a provést odpovídající diagnostické kroky k vyloučení malignity nebo těhotenství. Mohou zahrnovat i kyretáž.

U některých žen nemusí dojít během intervalu bez užívání tablet ke krvácení z vysazení. Je-li COC užíváno podle pokynů popsaných v bodě 4.2, je nepravděpodobné, že je žena těhotná. Pokud však COC nebylo užíváno před prvním vynechaným krvácením dle uvedených pokynů nebo nedošlo-li ke krvácení z vysazení dvakrát, je třeba před dalším užíváním COC vyloučit těhotenství.

## **Zvýšení hladin ALT**

Během klinických studií u pacientek léčených pro infekci virem hepatitidy C (HCV) léčivými přípravky obsahujícími ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir s nebo bez ribavirinu došlo ke zvýšení aminotransferázy (ALT) na více než na 5násobek horní hranice normálních hodnot (ULN) signifikantně častěji u žen, které užívaly léčivé přípravky obsahující ethinylestradiol, jako jsou kombinovaná hormonální kontraceptiva (CHC) (viz body 4.3 a 4.5).

Tento léčivý přípravek obsahuje 48,53 mg monohydrátu laktosy v jedné tabletě. Pacientky se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, vrozeným deficitem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy, které jsou na bezlaktosové dietě, by měly vzít toto množství v úvahu.

Tento léčivý přípravek obsahuje 0,070 mg sójového lecithinu v jedné tabletě. Pacientky s hypersenzitivitou na burské oříšky nebo sóju by neměly užívat tento přípravek

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

Poznámka: aby byly zjištěny možné interakce, mají být prověřeny preskripční informace současně užívaných léčivých přípravků.

### Farmakodynamické interakce

Současné užívání s léčivými přípravky obsahujícími ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir s nebo bez ribavirinu může zvýšit riziko zvýšení hladiny ALT (viz body 4.3 a 4.4). Proto je třeba užívatelky přípravku Kirga před zahájením léčby touto kombinací léků převést na alternativní antikoncepční metodu (např. antikoncepce obsahující jen progestagen nebo nehormonální metody). Užívání přípravku Kirga je možné znovu začít 2 týdny po ukončení léčby tímto kombinovaným režimem.

### Farmakokinetické interakce

- Účinky jiných léčivých přípravků na přípravek Kirga

Mohou se objevit interakce s léky, které indukují mikrozomální enzymy, což může mít za následek zvýšenou clearance pohlavních hormonů a to může vést ke krvácení z průniku a/nebo k selhání kontracepce.

Postup

Indukce enzymů byla pozorována již po několika dnech léčby. Maximální indukce enzymů je obvykle pozorována během několika týdnů. Po ukončení léčby může indukce enzymů přetrvávat přibližně 4 týdny.

#### Krátkodobá léčba

Ženy léčené léky indukujícími enzymy mají přechodně použít navíc k užívání COC ještě bariérovou nebo jinou metodu kontracepce. Bariérovou metodu je třeba používat po celou dobu současného užívání léčivého přípravku a ještě 28 dní po jejím ukončení. Pokud současné užívání léčivého přípravku zasáhne do období ukončení užívání tablet COC ze stávajícího blistru, pak se má další blistr COC začít užívat bez obvyklého intervalu bez užívání tablet.

#### Dlouhodobá léčba

Ženám dlouhodobě léčeným léčivými látkami indukujícími jaterní enzymy je doporučena jiná spolehlivá nehormonální metoda kontracepce.

V literatuře byly popsány následující interakce

*Látky zvyšující clearance COC (snižující účinnost COC indukci enzymů), např.:*

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

*Látky s různým účinkem na clearance COC:*

Při současném podávání s COC mohou mnohé kombinace inhibitorů HIV proteáz a nenukleosidových reverzních transkriptáz, včetně kombinací s inhibitory HCV, zvýšit nebo snížit plasmatické koncentrace estrogenů a progestinů. Celkový efekt těchto změn může být v některých případech klinicky relevantní.

Proto je třeba se seznámit s informací o přípravku současně podávaných HIV/HCV léčivých přípravků, aby byly identifikovány potenciální interakce a případná související doporučení. V případě jakýchkoli pochybností má žena léčená inhibitorem proteázy nebo nenukleosidovým inhibitorem reverzní transkriptázy používat navíc bariérovou metodu kontracepce.

*Látky snižující clearance COC (inhibitory enzymů):*

Klinický význam potenciálních interakcí s inhibitory enzymů zůstává neznámý.

Současné podávání silných inhibitorů CYP3A4 může zvýšit koncentrace estrogenu nebo progestinu nebo obou v plasmě.

Ve studii s opakovanými dávkami kombinace drospirenon (3 mg/den)/ethinylestredioli (0,02 mg/den), současné podání silného inhibitoru CYP3A4 ketokonazolu po dobu 10 dní zvýšilo AUC<sub>(0-24 h)</sub> drospirenonu 2,7krát a ethinylestradiolu 1,4krát.

Bylo zjištěno, že etorikoxib v dávkách 60 až 120 mg/den zvyšuje koncentrace ethinylestradiolu v plasmě 1,4 až 1,6krát, zejména při současném podávání s kombinovanými hormonálními kontraceptivy obsahujícími 0,035 mg ethinylestradiolu.

- Účinky přípravku Kirga na jiné léčivé přípravky

Perorální kontraceptiva mohou ovlivnit metabolismus některých jiných léčivých látek. Mohou jejich plasmatické a tkáňové koncentrace buď zvyšovat (např. cyklosporinu) nebo snižovat (např. lamotriginu).

Na základě studií interakcí in vivo na dobrovolnicích - ženách, které užívaly omeprazol, simvastatin a midazolam jako markerový substrát, je nepravděpodobná klinicky významná interakce drospirenonu v dávce 3 mg s metabolismem jiných léčivých látek zprostředkovaným cytochromem P450.

Klinické údaje naznačují, že ethinylestradiol inhibuje clearance substrátů CYP1A2, což vede k mírnému (např. theofylinu) nebo střednímu (např. tizanidinu) zvýšení jejich koncentrace v plasmě.

- Jiné formy interakce

U pacientek bez renální nedostatečnosti nemělo současné užívání drospirenonu a ACE inhibitorů nebo nesteroidních protizánětlivých léků (NSAID) významný vliv na hladinu sérového draslíku. Nicméně současné užívání přípravku Kirga s antagonisty aldosteronu nebo s draslík šetřícími diuretiky nebylo studováno. V tomto případě má být provedeno během prvního léčebného cyklu vyšetření sérového draslíku. Viz také bod 4.4.

- Laboratorní vyšetření

Užívání kontracepčních steroidů může ovlivnit výsledky některých laboratorních testů, včetně biochemických parametrů jaterních, thyreoidálních, adrenálních a renálních funkcí, plasmatických hladin proteinů (vazebných) např. kortikosteroidy vážící globulin a lipid/lipoproteinové frakce, parametrů metabolismu uhlovodanů a parametrů koagulace a fibrinolýzy. Změny však obvykle zůstávají v rozmezí normálních laboratorních hodnot. Drospirenon způsobuje zvýšení plasmatické aktivity reninu a plasmatického aldosteronu svojí mírnou antimineralokortikoidní aktivitou.

#### 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

##### Těhotenství

Přípravek Kirga není indikován během těhotenství.

Pokud během užívání přípravku Kirga dojde k těhotenství, další užívání musí být okamžitě ukončeno. Rozsáhlé epidemiologické studie však nezaznamenaly zvýšené riziko vrozených vad u dětí narozených ženám užívajícím COC před otěhotněním, ani teratogenní vliv COC neúmyslně užívaných v těhotenství.

Studie na zvířatech ukázaly nežádoucí účinek během těhotenství a kojení (viz bod 5.3). Na základě těchto údajů získaných na zvířatech nelze vyloučit nežádoucí hormonální působení léčivých látek. Všeobecné zkušenosti s užíváním COC během těhotenství však neprokázaly žádný konkrétní nežádoucí účinek u člověka.

Údaje týkající se užívání kombinace drospirenon/ethinylestradiol v těhotenství jsou příliš omezené, než aby bylo možno udělat závěry týkající se negativního vlivu přípravku s kombinací drospirenon/ethinylestradiol na těhotenství, zdraví plodu nebo novorozence. Relevantní epidemiologické údaje ještě nejsou dostupné.

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

##### Kojení

Kojení může být ovlivněno COC, která mohou snižovat množství a měnit složení mateřského mléka. Z toho důvodu se užívání COC obecně nedoporučuje, dokud matka dítě zcela neodstaví. 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 nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny. Nebyly pozorovány žádné účinky na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje u uživatelů COC.

#### 4.8 Nežádoucí účinky

Nejzávažnější nežádoucí účinky spojené s užíváním COC viz bod 4.4.

Během užívání drospirenonu 3 mg a ethinylestradiolu 0,02 mg byly hlášeny následující nežádoucí účinky:

Následující tabulka uvádí nežádoucí účinky podle tříd orgánových systémů MedDRA (MedDRA SOCs). Frekvence jsou založené na údajích z klinického hodnocení.

Třídy orgánových systémů	Frekvence nežádoucích účinků		
	MedDRA verze 17.1 Časté ≥1/100 až <1/10	Méně časté ≥1/1000 až <1/100	Vzácné ≥1/10000 až <1/1000
<b>Infekce a infestace</b>		Kandidóza Herpes simplex	
<b>Poruchy imunitního systému</b>		Alergická reakce	Astma
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>		Zvýšená chuť k jídlu	
<b>Psychiatrické poruchy</b>	Emocionální labilita	Deprese Nervozita Poruchy spánku	
<b>Poruchy nervového systému</b>	Bolesti hlavy	Parestezie Vertigo	
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>			Hypoakuzie
<b>Poruchy oka</b>		Vizuální poruchy	
<b>Srdeční poruchy</b>		Extrasystoly Tachykardie	
<b>Cévní poruchy</b>		Plicní embolie Hypertenze Hypotenze Migréna Varikózní žíly	Venózní tromboembolismus (VTE) Arteriální tromboembolismus (ATE)
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>		Faryngitis	
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	Bolest břicha	Nauzea Zvracení Gastroenteritis Průjem Zácpa Gastrointestinální porucha	
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáň</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 prsů Zvětšení prsů Citlivost prsů Dysmenorea Metroragie	Nádory prsů Fibrocystická onemocnění prsů Galaktorea Ovariální cysta Návaly horka Menstruační poruchy Amenorea Menoragie Vaginální kandidóza Vaginitis Výtok z genitálií Vulvovaginální poruchy Suchost pochvy Bolesti v oblasti pánve Suspektní nález z cervikálního stěru (Pap) Snížení libida	
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>		Edém Astenie Bolest Nadměrná žízeň Zvýšené pocení	
<b>Vyšetření</b>	Zvýšení tělesné hmotnosti	Snížení tělesné hmotnosti	

#### 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 účinky, které byly hlášeny u žen užívajících COC, jsou rozvedeny v bodě 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití:

- Venózní tromboembolické poruchy
- Arteriální tromboembolické poruchy
- Hypertenze;
- Jaterní tumory;
- 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 nebo chronické poruchy funkce jater si mohou vyžádat přerušování užívání COC, dokud se hodnoty ukazatelů jaterní funkce nevrátí do normálních hodnot.
- U žen s vrozeným angioedémem mohou exogenní estrogeny indukovat nebo exacerbovat symptomy angioedému.

U uživatelů COC je lehce zvýšena frekvence diagnózy rakoviny prsu. Protože rakovina prsu je vzácná u žen do 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*

Výsledkem interakcí jiných léčivých přípravků (induktorů enzymů) s perorálními kontraceptivy 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 kombinací drospirenon/ethinylestradiol 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. Neexistují žádná antidota a další léčba by měla být symptomatická.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: pohlavní hormony a modulátory genitálního systému, progestiny 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).

### Mechanismus účinku

Kontracepční účinek přípravku Kirga je založen na spolupůsobení různých faktorů. Nejdůležitější z nich je inhibice ovulace a změny endometria.

Kirga je kombinované perorální kontraceptivum obsahující ethinylestradiol a progestogen drospirenon. V terapeutických dávkách má drospirenon také antiandrogenní a mírné antimineralkortikoidní vlastnosti. Nemá estrogení, glukokortikoidní ani antiglukokortikoidní aktivitu. Toto dává drospirenonu farmakologický profil výrazně se podobající přirozenému hormonu progesteronu.

Z klinických studií vyplynulo, že slabé antimineralkortikoidní vlastnosti přípravku Kirga mají za následek mírný antimineralkortikoidní 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 vázící globulin (SHBG) ani na kortikosteroidy vázící 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

Drospirenon je po perorálním podání kompletně metabolizován. Nejdůležitějšími metabolity v plasmě jsou kyselá forma drospirenonu vzniklá otevřením laktonového kruhu a 4,5-dihydro-drospirenon-3-sulfát vznikající redukcí a následnou sulfatací. Drospirenon podléhá také oxidativnímu metabolismu katalyzovanému CYP3A4.

Drospirenon je in vitro schopen mírně až středně silně inhibovat enzymy cytochromu P450 CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 a CYP3A4.

#### Eliminace

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

#### Rovnovázný stav

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

### Zvláštní skupiny pacientů

#### *Vliv poruchy funkce ledvin*

Sérové 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 sérové 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%ní 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) je drospirenon dobře tolerován.

#### *Etnické skupiny*

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

#### *Ethinylestradiol*

##### Absorpce

Perorálně podaný ethinylestradiol je rychle a kompletně absorbován. Nejvyšší sérové koncentrace okolo 33 pg/ml je dosaženo po jednorázové perorální dávce během 1 – 2 hodin. Absolutní biologická dostupnost je přibližně 60 % následkem presystémové konjugace a first-pass metabolismu. Současné požití stravy snížilo biologickou dostupnost ethinylestradiolu asi u 25% sledovaných subjektů, zatímco u ostatních nebyly pozorovány žádné změny.

##### Distribuce

Sérové koncentrace ethinylestradiolu klesají ve dvou fázích, konečná dispoziční fáze je charakterizována poločasem přibližně 24 hodin. Ethinylestradiol je vysoce, ale nespecificky vázán na sérový albumin (přibližně 98,5 %) a indukuje vzestup sérové koncentrace SHBG a kortikoidy vázícího globulinu (CBG). Distribuční objem je uváděn kolem 5 l/kg.

##### Biotransformace

Ethinylestradiol podléhá významnému metabolismu prvního průchodu ve 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 jako konjugáty s glukuronidy a sulfáty. Metabolická clearance ethinylestradiolu je uváděna kolem 5 ml/min/kg.

Ethinylestradiol je in vitro reverzibilním inhibitorem CYP2C19, CYP1A1 a CYP1A2 a také inhibitorem mechanismu 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.

##### Rovnovážný stav

Rovnovážného stavu je dosaženo během druhé poloviny léčebného cyklu a sérové hladiny ethinylestradiolu se kumulují faktorem 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 kombinace drospirenon a ethinylestradiol, byly pozorovány účinky na diferenciaci pohlaví u plodů potkanů, ale nikoli u plodů opic.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Jádro tablety:

Monohydrát laktosy  
Kukuřičný škrob  
Předbobtnalý kukuřičný škrob  
Potahová soustava Kollicoat IR  
Magnesium-stearát

Obal tablety:

Polyvinylalkohol  
Oxid titaničitý (E171)  
Mastek (E553b)  
Makrogol 3350  
Sójový lecithin

## **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

## **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky.

## **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte při teplotě do 25°C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Bezbarvé průhledné PVC/PE/PVDC-Al blistry. Blistry jsou zabaleny v papírové krabičce s příbalovou informací a v každé krabičce je etui pouzdro.

Velikosti balení:

1 x 21 potahovaných tablet  
3 x 21 potahovaných tablet  
6 x 21 potahovaných tablet  
13 x 21 potahovaných tablet

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## **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**

Gedeon Richter Plc.  
Gyömrői út 19-21.  
1103 Budapešť,  
Maďarsko

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

17/068/11-C

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

Datum první registrace: 2. 2. 2011

Datum posledního prodloužení registrace: 5. 9. 2015

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

30. 9. 2017