

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Sirma 2 mg/0,03 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje dienogestum 2 mg a ethinylestradiolum 0,03 mg.

Pomocná látka se známým účinkem:

Jedna potahovaná tableta obsahuje 71 mg laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

Bílá, cylindrická, bikonvexní potahovaná tableta o průměru 6 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Perorální kontracepce.

Rozhodnutí předepsat přípravek Sirma 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 Sirma v porovnání s dalšími přípravky CHC (viz body 4.3 a 4.4).

4.2 Dávkování a způsob podání

Způsob podání

perorální podání.

Dávkování

Jak se přípravek Sirma užívá

Tablety je třeba brát v pořadí vyznačeném na blistru každý den ve stejnou dobu, podle potřeby se zapíjejí malým množstvím tekutiny. Užívá se jedna tableta denně po dobu 21 po sobě jdoucích dnů. Užívání z nového blistru začíná po sedmidenním intervalu bez užívání tablet, během kterého obvykle dojde ke krvácení z vysazení, které se objeví většinou za 2 – 3 dny po užití poslední tablety a nemusí být ukončeno před zahájením užívání z dalšího blistru.

Jak zahájit užívání přípravku Sirma

- *Bez předchozího užívání hormonální antikoncepce (v uplynulém měsíci)*

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

- *Přechod z jiné kombinované perorální antikoncepce (COC)*

Žena má zahájit užívání přípravku Sirma nejlépe hned následující den po užití poslední aktivní tablety předchozího COC, nejpozději však v den následující po obvyklém intervalu bez tablet nebo po období užívání placebo tablet předchozího COC.

- *Přechod z vaginálního kroužku nebo transdermální náplasti*

Žena má zahájit užívání přípravku Sirmya nejlépe hned v den odstranění posledního vaginálního kroužku nebo transdermální náplasti, ale nejpozději v den, na který by připadala další aplikace.

- *Přechod z metody obsahující pouze progestagen (tableta s progestagenem, injekce či implantát nebo z intrauterinního systému uvolňujícího progestagen (IUS)*

Žena může být převedena z progestagenové tablety kdykoliv (z implantátu nebo IUS v den jeho vyjmutí, z injekcí v den, kdy 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 přípravku Sirmya okamžitě. Pokud tak učiní, nepotřebuje další kontracepční opatření.

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

Ženám se doporučuje začít užívat tablety 21. až 28. den po porodu nebo po přerušení těhotenství ve druhém trimestru. Pokud zahájí užívání později, je třeba doporučit, aby použila navíc bariérovou metodu kontracepce po dobu prvních 7 dnů užívání tablet. 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.

V případě kojení viz bod 4.6.

Postup při vynechání tablet

Pokud žena užije tabletu později **o méně než 12 hodin**, není kontracepční ochrana narušena. Žena musí užít vynechanou tabletu okamžitě, jakmile si vzpomene a další tablety pak užije v obvyklou dobu.

Pokud se žena zpozdlila s užíváním kterékoli tablety **o více než 12 hodin**, kontracepční ochrana může být snížena. Postup při vynechání tablet se pak může řídit následujícími dvěma pravidly:

1. užívání tablet nesmí být nikdy přerušeno na dobu delší než 7 dnů;
2. k dosažení odpovídající suprese hypotalamo-hypofyzárně-ovariální osy, je třeba tablety užívat nepřetržitě 7 dní.

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 např. kondom. Pokud došlo v předchozích 7 dnech k pohlavnímu styku, je třeba vzít v úvahu možnost těhotenství. Čím více tablet bylo vynecháno a čím blíže byly tyto tablety k pravidelnému intervalu bez užívání, tím větší je riziko těhotenství.

- 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. Pokud žena vynechala více než 1 tabletu, je třeba doporučit zvláštní kontracepční opatření po dobu 7 dnů.

- 3. týden

Existuje riziko snížené antikoncepční spolehlivosti v důsledku blížícího se období 7 dnů bez užívání tablet. Přesto je však stále možné předejít snížené kontracepční ochraně úpravou režimu užívání tablet.

Za předpokladu, že po dobu 7 dnů, které předcházely první opominuté tabletě, žena užila všechny své tablety řádně, není zapotřebí dbát zvláštních antikoncepčních opatření, pokud se žena bude řídit některou z následujících dvou možností. Pokud tomu tak není, má postupovat podle první z těchto dvou možností a rovněž dodržovat zvláštní opatření po dobu následujících 7 dnů.

1. Uživatelka musí užít poslední vynechanou tabletu ihned, jakmile si vzpomene, a to i tehdy, znamená-li to, že užije dvě tablety ve stejnou dobu. Poté pokračuje v užívání tablet v obvyklou dobu. Užívání z následujícího blistru pak zahájí okamžitě po doužívání blistru předchozího, tj. bez přestávky mezi jednotlivými blistry. Je nepravděpodobné, že by se menstruační krvácení objevilo před koncem užívání druhého blistru, ale v průběhu užívání tablet se může vyskytnout špinění nebo krvácení z průniku.
2. Ženě může být rovněž doporučeno, aby přestala užívat tablety z aktuálního blistru. Tím vznikne interval 7 dnů bez užívání tablet včetně dnů, kdy byly tablety vynechány a následně bude pokračovat novým blistrem.

Pokud žena zapomněla užít tablety a nedostavilo se žádné krvácení z vysazení v prvním normálním intervalu bez podávání tablet, je třeba vzít v úvahu možnost těhotenství.

Postup v případě gastrointestinálních obtíží

V případě závažných gastrointestinálních obtíží (např. zvracení a průjem) nemusí být vstřebávání tablet účinné a je zapotřebí použít doplňkové kontracepční opatření. Pokud do 3–4 hodin po užití tablety dojde ke zvracení, je třeba co možná nejdříve užít novou tabletu. Pokud uplynulo více než 12 hodin, postupujte podle pokynů týkajících se vynechaných tablet, které jsou uvedeny v části 4.2 „Postup při vynechání tablet“. Pokud žena nechce měnit svůj běžný režim užívání tablet, musí si vzít mimořádnou tabletu (tablety) z jiného blistru.

Jak posunout nebo oddálit krvácení z vysazení

Chce-li žena odložit periodu, musí pokračovat v užívání tablet z dalšího blistru přípravku Sirmya bez jakéhokoliv přerušení. Takto lze pokračovat dle přání uživatelek až do využívání druhého blistru. Během nepřetržitého užívání může žena zaznamenat krvácení z průniku nebo špinění. Po 7denním intervalu bez užívání tablet pak žena pokračuje v pravidelném užívání přípravku Sirmya.

Pokud si chce žena přesunout začátek periody na jiný den v týdnu, než na který je zvyklá při současném režimu užívání, doporučuje se zkrátit nadcházející fázi bez tablet o tolik dní, o kolik si přeje. Čím kratší je pauza, tím vyšší je riziko, že se nedostaví krvácení z vysazení a že se během následujícího blistru objeví krvácení z průniku a špinění (podobně jako při oddálení periody).

Zvláštní skupiny uživatelék

Děti a dospívající

Přípravek Sirmya je indikován pro použití pouze po první menstruaci (menarche).

Starší ženy

Neuplatňuje se. Přípravek Sirmya není indikován po menopauze.

Porucha funkce jater

Přípravek Sirmya je kontraindikován u žen se závažnými jaterními onemocněními (viz bod 4.3).

Porucha funkce ledvin

Použití přípravku Sirmya u žen s poruchou funkce ledvin nebylo studováno. Dostupné údaje nenaznačují žádnou nutnost změny v léčbě této skupiny pacientek.

4.3 Kontraindikace

Kombinovaná hormonální antikoncepce (CHC) se nesmí používat u následujících stavů. Pokud se některý z těchto stavů objeví poprvé v průběhu užívání CHC, musí se užívání přípravku okamžitě ukončit:

- Přítomnost nebo riziko žilního tromboembolismu (VTE)
 - Žilní tromboembolismus – současný žilní VTE (lčený 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 VTE v důsledku přítomnosti více rizikových faktorů (viz bod 4.4)
- Přítomnost nebo riziko arteriálního tromboembolismu (ATE)
 - Arteriální tromboembolismus – současný arteriální tromboembolismus, nebo v anamnéze (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 přítomnost jednoho závažného rizikového faktoru, jako je:
 - diabetes mellitus s cévními příznaky
 - závažná hypertenze
 - závažná dyslipoproteinémie
- Zánět slinivky břišní nebo zánět slinivky v anamnéze, pokud je spojen se závažnou hypertriglyceridemií.
- Přítomnost jaterního onemocnění nebo vážné jaterní onemocnění v anamnéze až do navrácení hodnot jaterních funkcí do normálu.
- Přítomnost nádoru jater nebo nádor jater v anamnéze (benigní nebo maligní).
- Známé nebo předpokládané zhoubné bujení ovlivněné pohlavními steroidy (tj. pohlavních orgánů nebo prsou).
- Nediagnostikované vaginální krvácení a hyperplazie endometria
- Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Přípravek Sirmya je kontraindikovaný 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 Sirmya s ženou prodiskutována.

V případě zhoršení nebo prvního výskytu jakéhokoli z těchto stavů nebo rizikových faktorů musí žena kontaktovat svého lékaře, který stanoví, zda má užívání přípravku Sirmya ukončit.

V případě podezření nebo potvrzení VTE nebo ATE má být užívání CHC přerušeno. V případě zahájení antikoagulační léčby má být používána adekvátní alternativní antikoncepce z důvodu teratogenity antikoagulační léčby (kumariny).

- **Oběhové poruchy**

Riziko žilního tromboembolismu (VTE)

Užívání jakéhokoli kombinovaného perorálního kontraceptiva zvyšuje riziko žilního tromboembolismu (VTE) ve srovnání s jeho neužíváním.

Přípravky, které obsahují levonorgestrel, norgestimát nebo norethisteron jsou spojovány s nejnižším rizikem VTE. Jiné přípravky, jako je Sirmya, mohou mít vyšší hladinu rizika až 1,6krát. Rozhodnutí používat jakýkoli přípravek jiný než ten, který má nejnižší riziko VTE, má být učiněno po diskusi se ženou, aby se zajistilo, že rozumí riziku VTE u přípravků kombinované hormonální antikoncepce, 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 přestávce v užívání trvající 4 týdny nebo déle.

U žen, které nepoužívají 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).

Epidemiologické studie u žen, které používají nízkou dávku kombinované hormonální antikoncepce (< 50 µg ethinylestradiolu) ukázaly, že z 10 000 žen se přibližně u 6 až 12 vyvine VTE během jednoho roku.

Odhaduje se, že z 10 000 žen, které používají nízkodávkovanou CHC obsahující levonorgestrel, se asi u 6¹ vyvine VTE během jednoho roku.

Odhaduje se², že z 10 000 žen, které používají CHC obsahující dienogest a ethinylestradiol, se asi u 8 až 11 žen vyvine VTE během jednoho roku.

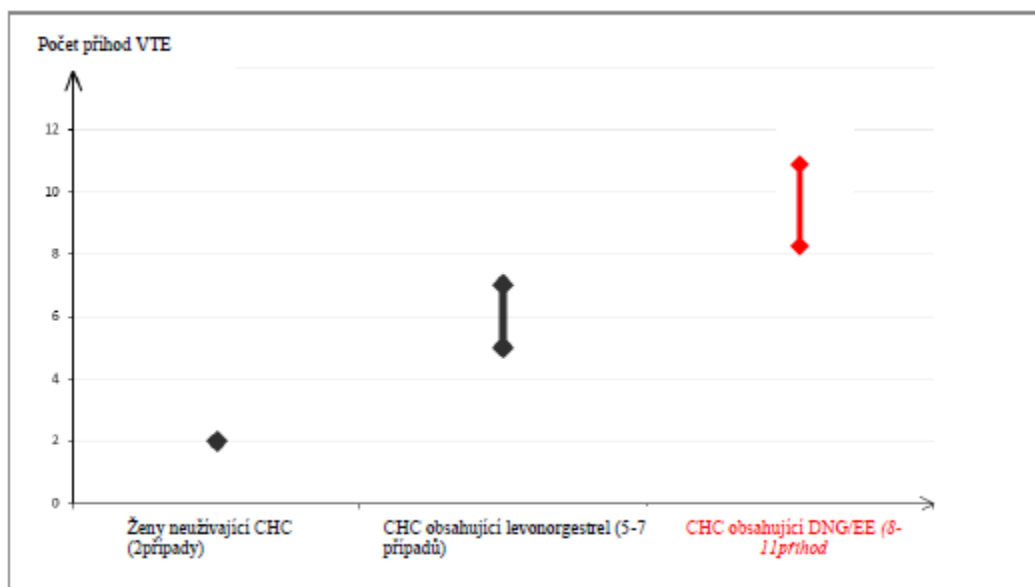
Tento počet VTE za rok je menší, než počet očekávaný u žen během těhotenství nebo v období po porodu.

VTE může být fatální v 1-2 % případů.

¹ 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

² Údaje z metaanalýzy odhadují, že riziko VTE u uživatelů přípravku Sirmya je mírně zvýšené ve srovnání s rizikem u uživatelů COC obsahující levonorgestrel (poměr rizik 1,57 s rizikem v rozmezí od 1,07 do 2,30)

Počet příhod VTE na 10 000 žen během jednoho roku



Velmi vzácně byl u uživatelůk CHC hlášen výskyt trombózy v jiných cévách, např. v jaterních, mezenterických, renálních nebo retinálních žilách a tepnách.

Rizikové faktory VTE

Riziko žilních tromboembolických komplikací u uživatelůk CHC se může podstatně zvyšovat u ženy, která má další rizikové faktory, zvláště pokud je přítomno více rizikových faktorů (viz tabulka). Přípravek Sirmya 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, nemá být CHC předepisována (viz bod 4.3).

Tabulka: Rizikové faktory VTE

Rizikový faktor	Poznámka
Obezita (index tělesné hmotnosti nad 30 kg/m ²)	Při zvýšení BMI se významně zvyšuje riziko. Zvláště důležité je zvážit, zda jsou také přítomny další rizikové faktory.
Prodloužená imobilizace, velký chirurgický zákrok, jakýkoli chirurgický zákrok na nohách a pánvi, neurochirurgický zákrok nebo větší trauma	V těchto situacích je doporučeno ukončit používání/užívání náplasti/pilulky/kroužku (v případě plánovaného chirurgického výkonu minimálně 4 týdny předem) a nezačínat užívání/používání do dvou týdnů po kompletní remobilizaci. Má se použít další antikoncepční metoda pro zabránění nechtěnému těhotenství. Antitrombotická léčba má být zvážena, pokud přípravek Sirmya 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, má být žena před rozhodnutím o používání jakékoli CHC odeslána k odborníkovi na konzultaci.
Další onemocnění související s VTE	Zhoubné onemocnění, systémový lupus erythematosus, 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 „Těhotenství a kojení“ viz bod 4.6).

Příznaky VTE (hluboká žilní trombóza a plicní embolie)

V případě příznaků má být ženě doporučeno, aby vyhledala neodkladnou 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 vstojе nebo při chůzi
- zvýšenou teplotu postižené nohy, zarudnutí nebo změnu barvy kůže nohy.

Příznaky plicní embolie (PE) mohou zahrnovat:

- náhlý nástup nevysvětlitelné dušnosti nebo rychlého dýchání;
- náhlý kašel, který může být spojený s hemoptýzou;
- ostrou bolest na hrudi;
- těžké točení hlavy nebo závrať;
- rychlý nebo nepravidelný srdeční tep.

Některé z těchto příznaků (např. „dušnost“, „kašel“) nejsou specifické a mohou být nesprávně interpretovány jako častější nebo méně závažné příhody (např. infekce dýchacího traktu).

Dalšími známkami cévní okluze mohou být: náhlá bolest, otok a světle modré zbarvení končetin.

Pokud nastane okluze v oku, mohou se příznaky pohybovat od nebolestivého rozmazaného vidění, které může přejít do ztráty zraku. Někdy může nastat ztráta zraku téměř okamžitě.

Riziko arteriálního tromboembolismu (ATE)

Epidemiologické studie spojovaly používání CHC se zvýšeným rizikem arteriálního tromboembolismu (infarkt myokardu) nebo cerebrovaskulární příhody (např. tranzitorní ischemická ataka, cévní mozková příhoda). Arteriální tromboembolické příhody mohou být fatální.

Rizikové faktory ATE

Riziko arteriálních tromboembolických komplikací nebo cerebrovaskulární příhody u uživatelů CHC se zvyšuje u žen s rizikovými faktory (viz tabulka). Přípravek Sirmya 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, nemá být CHC předepisována (viz bod 4.3).

Tabulka: Rizikové faktory ATE

Rizikový faktor	Poznámka
Vyšší věk	Zvláště nad 35 let

Kouření	Ženě má být doporučeno, aby nekouřila, pokud chce používat 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 ²)	Při zvýšení BMI se významně zvyšuje riziko. Zvláště důležité u žen s dalšími rizikovými faktory
Pozitivní rodinná anamnéza (arteriální tromboembolismus kdykoli u sourozence nebo rodiče, zvláště v relativně nízkém věku např. do 50 let věku).	Pokud je suspekt ní hereditární predispozice, má 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, 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 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**

U dlouhodobých uživatelů COC se v některých epidemiologických studiích uvádí zvýšené riziko karcinomu děložního hrdla, ale dosud není jasné, do jaké míry může být tento nálezn ovlivněn sexuálními chováními a dalšími faktory, jako např. lidským papilomavirem (HPV).

Meta-analýza z 54 epidemiologických studií hovoří o tom, že u žen aktuálně užívajících COC je mírně zvýšené relativní riziko (RR = 1,24), že jim bude diagnostikován karcinom prsu. Toto zvýšené riziko se během 10 let po ukončení užívání COC postupně vrací k riziku souvisejícímu s věkem. Protože u žen do 40 let je karcinom prsu vzácný, je vyšší počet diagnóz karcinomu prsu u současných a nedávných uživatelů COC malý s ohledem na celkové riziko karcinomu prsu.

V ojedinělých případech byly u uživatelů COC diagnostikovány benigní jaterní tumory a ještě vzácněji maligní jaterní tumory. Vzácně byly tyto tumory příčinou život ohrožujícího nitrobršního

krvácení. Objeví-li se silná bolest v nadbřišku, zvětšení jater, nebo známky nitrobršíšního krvácení u ženy užívající COC, je třeba v diferenciální diagnóze vzít v úvahu možnost hepatálního tumoru.

Maligní nádory mohou způsobit život ohrožující stav nebo dokonce končit fatálně.

- **Ostatní stavy**

U žen s hypertriglyceridémií nebo s tímto onemocněním v rodinné anamnéze může být při užívání COC zvýšené riziko pankreatitidy.

Přestože byly u mnohých žen užívajících COC hlášeny mírně vyšší hodnoty krevního tlaku, klinicky významný nárůst krevního tlaku je vzácný. Avšak pokud dojde ke klinicky významné hypertenzi při užívání COC, je vhodné, aby lékař přestal podávat COC a zahájil léčbu hypertenze. Tam kde je to považováno za vhodné, může se COC znovu nasadit, pokud je možno dosáhnout normotenzních hodnot s terapií proti vysokému tlaku. Jestliže jsou v průběhu užívání COC u již dříve existující hypertenze hodnoty krevního tlaku neustále zvýšené, nebo významné zvýšení krevního tlaku neodpovídá adekvátně na léčbu vysokého tlaku, je nutné COC přestat užívat.

Byly zaznamenány následující stavy, které se objevily nebo zhoršily v průběhu užívání COC nebo během těhotenství, ale důkazy o spojení s užíváním COC nejsou průkazná: žloutenka a/nebo svědění spojené s cholestázou; žlučové kameny; porfýrie; systemický lupus erythematodes; hemolyticko uremický syndrom; Sydenhamova chorea; těhotenský herpes; otoskleróza spojená se ztrátou sluchu.

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

Akutní nebo chronické poruchy funkce jater vyžadují přerušování užívání COC, dokud se hodnoty jaterních funkcí nevrátí k normálu. Recidiva cholestatické žloutenky a/nebo s cholestázou zapříčiněné svědění, které se poprvé objevila v průběhu těhotenství nebo v průběhu předchozího užívání pohlavních hormonů, vyžaduje přerušování užívání COC.

Přestože COC mohou mít vliv na periferní inzulinovou rezistenci a na glukózovou toleranci, neexistuje důkaz pro to, aby bylo zapotřebí měnit terapeutický režim u diabetiček užívajících nízkou dávku COC (obsahující <0,05 mg ethinylestradiolu). Ženy s diabetem je však třeba pečlivě sledovat, zejména v počáteční fázi užívání COC.

Během užívání COC bylo zaznamenáno zhoršení epilepsie, Crohnovy choroby a ulcerózní kolitidy.

Vzácně se může vyskytnout chloasma, a to zejména u žen s anamnézou chloasma gravidarum. Pokud se objeví jakékoliv náznaky chloasmy, je nutné se vyhnout slunečnímu a UV záření po dobu užívání COC.

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 změny nálady a příznaků deprese obrátily na svého lékaře, a to včetně období krátce po zahájení léčby.

Lékařské vyšetření/konzultace

Před prvním zahájením nebo znovuzahájením léčby přípravkem Sirmya 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 zvažování 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 Sirmya 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 uživatele 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.

Snížení účinnosti

Účinnost COC může být snížena například při vynechání tablety (viz bod 4.2), v případě těžkého průjmu nebo zvracení (viz bod 4.2) nebo při současném užívání jiných léčivých přípravků (viz bod 4.5).

Snížení kontroly cyklu

U všech COC se může vyskytnout nepravidelné krvácení (špinění nebo krvácení z průniku), zvláště během prvních měsíců užívání. Proto by se mělo hledání příčiny nepravidelného krvácení provádět až po adaptačním období přibližně 3 cyklů.

Pokud nepravidelnosti v krvácení přetrvávají nebo se objeví po období pravidelných cyklů, je třeba vzít v úvahu nehormonální příčiny a provést odpovídající diagnostická opatření 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 popsanych v bodu 4.2, je nepravděpodobné, že je žena těhotná. Pokud však COC nebylo užíváno před prvním vynechaným krvácením pravidelně nebo nedošlo-li ke krvácení z vysazení dvakrát, je třeba před dalším užíváním COC vyloučit těhotenství.

Upozornění na pomocné látky

Sirmya obsahuje laktosu. Pacientky se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Poznámka: mají být konzultovány odborné informace k současně užívaným lékům, aby byly zjištěny možné interakce.

- Vliv jiných léčivých přípravků na přípravek Sirmya

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

Vedení léčby

Indukce enzymů lze pozorovat již po několika dnech léčby. Maximální indukce enzymů je obvykle pozorována v průběhu několika týdnů. Po ukončení léčby může být indukce enzymů zachována ještě po dobu asi 4 týdnů.

Krátkodobá léčba

Ženy léčené léčivými přípravky, které indukují enzymy, mají dočasně používat bariérovou metodu nebo jinou kontracepční metodu navíc k COC. Bariérová metoda musí být použita po celou dobu souběžné farmakologické léčby a následujících 28 dní po jejím ukončení. Pokud léčba zasáhne do období ukončení užívání tablet COC ze stávajícího blistru, pak má být další blister COC načat hned po dobrání předchozího, bez obvyklého intervalu bez užívání tablet.

Dlouhodobá léčba

Ženám, které dlouhodobě užívají léky s léčivými látkami, které indukují jaterní enzymy, má být doporučena nehormonální metoda antikoncepce.

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

Barbituráty, karbamazepin, fenytoin, primidon, rifampicin a zřejmě také felbamát, griseofulvin, oxkarbazepin, topiramát a přípravky obsahující třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*).

Látky s variabilními účinky na clearance COC například:

Mnoho kombinací inhibitorů HIV/HCV proteázy a nenukleosidových inhibitorů reverzní transkriptázy může při současném podávání COC zvýšit nebo snížit plazmatické koncentrace estrogenu a progesteronu. Dopad těchto změn může být v některých případech klinicky významný.

Proto při předepisování mají být diskutovány souběžně podávané léky proti HIV/HCV k identifikaci potenciálních interakcí o současně podávaných lécích a všech souvisejících doporučení. V případě jakýchkoliv pochybností mají ženy léčené inhibitory proteázy nebo nenukleosidovými inhibitory reverzní transkriptázy používat další bariérovou metodu kontracepce.

Látky snižující clearance COC (enzymové inhibitory):

Klinický význam možných interakcí s enzymovými inhibitory zůstává neznámý.

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

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

- Vliv přípravku Sirmya na jiné léčivé přípravky

COC mohou mít vliv na metabolismus některých léčivých látek. Podle toho se mohou plazmatické a tkáňové koncentrace buď zvýšit (např. cyklosporin) nebo snížit (např. lamotrigin).

Na základě *in vitro* údajů, je však inhibice CYP enzymů dienogestem v terapeutických dávkách nepravděpodobná.

Klinická data naznačují, že ethinylestradiol inhibuje clearance substrátů CYP1A2, což vede k mírnému (např. u theofylinu) nebo střednímu (např. u tizanidinu) zvýšení jejich plazmatické koncentrace.

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

- Jiné formy interakce

Laboratorní vyšetření

Užívání kontracepčních steroidů může ovlivnit výsledky některých laboratorních testů, včetně biochemických jaterních parametrů, thyreoidálních, adrenálních a renálních funkcí, plazmatických

hladin (vazebných) proteinů, např. kortikosteroidy vážící globulin a frakce lipidů/lipoproteinů, parametry metabolismu cukrů a parametry koagulace a fibrinolýzy. Tyto změny však obvykle zůstávají v rozmezí normálních laboratorních hodnot.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Sirmya není indikována v těhotenství.

Pokud žena během užívání přípravku Sirmya otěhotní, musí být další užívání okamžitě zastaveno. Rozsáhlé epidemiologické studie však nezaznamenaly zvýšené riziko vrozených defektů u dětí narozených ženám, které před těhotenstvím užívaly COC, ani žádné teratogenní účinky, pokud byla COC užívána nechtěně během těhotenství.

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

Studie na zvířatech prokázaly nežádoucí účinky během těhotenství a kojení (viz bod 5.3). Na základě těchto dat nelze vyloučit nežádoucí účinky způsobené hormonálním působením účinných látek. Nicméně obecné zkušenosti s užíváním COC během těhotenství neposkytly důkazy o skutečném nežádoucím účinku na člověka.

Kojení

Kojení může být ovlivněno prostřednictvím COC, protože může snižovat množství mateřského mléka a měnit jeho složení. Malá množství kontracepčních steroidů a/nebo jejich metabolitů mohou být vylučovány do mateřského mléka. Tato množství mohou mít vliv na kojence. Proto nemá být obecně doporučováno použití COC, dokud kojící matka úplně neodstaví své dítě.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie sledující účinek na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly provedeny. U uživatelů COC nebyl pozorován žádný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Frekvence nežádoucích účinků hlášených při klinických zkouškách s orálním kontraceptivem dienogest/ethinylestradiol (n=4942) je uvedena v následující tabulce. Nežádoucí účinky jsou v každé skupině seřazeny podle klesající závažnosti. Frekvence jsou definovány takto: časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$). Další nežádoucí účinky z postmarketingového sledování, u kterých nelze frekvenci odhadnout, jsou uvedeny pod „není známo“.

Třída orgánových systémů	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo
Infekce a infestace		Vaginitida/ vulvovaginitida, vaginální kandidóza nebo jiné mykotické vulvovaginální infekce	Salpigo- oophoritis, infekce močového traktu, cystitida, mastitida, zánět děložního hrdla, plísňové infekce, kandidóza, opar na rtu, chřipka, bronchitida,	

			sinusitida, infekce horních cest dýchacích, virové infekce	
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)			Děložní myom, lipom prsu	
Poruchy krve a lymfatického systému			Anémie	
Poruchy imunitního systému			Přecitlivělost	Exacerbace příznaků dědičného a získaného angioedému.
Endokrinní poruchy			Virilismus	
Poruchy metabolismu a výživy		Zvýšená chuť k jídlu	Anorexie	
Psychiatrické poruchy		Depresivní nálada	Deprese, mentální porucha, nespavost, porucha spánku, agresivita	Změny nálad, snížené libido, zvýšené libido
Poruchy nervového systému	Bolesti hlavy	Migréna, točení hlavy	Ischemická cévní mozková příhoda, cerebrovaskulár ní poruchy, dystonie	
Poruchy oka			Suché oči, podráždění očí, oscilopsie, zhoršené vidění	Intolerance kontaktních čoček
Poruchy ucha a labyrintu			Náhlá ztráta sluchu, šelest v uších, závratě, zhoršení sluchu	
Srdeční poruchy			Kardiovaskulárn í poruchy, tachykardie ¹	
Cévní poruchy		Hypertenze, hypotenze	žilní tromboembolis mus (VTE), arteriální tromboembolis mus (ATE), plicní embolie	

			Tromboflebitida diastolická hypertenze, ortostatická dysregulace, návaly horka, křečové žíly, žilní poruchy, bolesti žil,	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			Astma, hyperventilace	
Gastrointestinální poruchy		Bolesti břicha ² , pocit na zvracení, zvracení, průjem	Gastritida, enteritida, dyspepsie	
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Akné, alopecie, vyrážka ³ , svědění ⁴	Alergická dermatitida, atopická dermatitida/neur odermatitida, ekzém, psoriáza, hyperhidróza, chloasma, poruchy/hyperpi gmentace, seborrhoea, lupy, nadměrné ochlupení, poruchy kůže,kožní reakce, pomerančová kůže, pavoučkovité névy	Urtikárie, erythema nodosum, erythema multiforme
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně			Bolesti zad, muskuloskeletál ní diskomfort, myalgie, bolesti končetin	
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Bolest prsou ⁵	Abnormální krvácení ⁶ , intermenstruační krvácení ⁷ , zvětšení prsou ⁸ , edém prsou, dysmenorrhea, genitální/vaginální výtok, cysty na vaječnicích, bolesti pánve	Cervikální dysplazie, cysty na vaječnicích a vejcovodech, bolesti vaječníků a vejcovodů, cysty na prsu, fibrocystické onemocnění prsu, dyspareunie, galactorrhoea,	Výtok z prsou

			menstruační poruchy	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Únava ⁹	Bolesti na hrudi, periferní edém, onemocnění podobná chřipce, záněty, pyrexie, podrážděnost	Zadržování tekutin
Vyšetření		Zvýšení hmotnosti ¹⁰	Zvýšení krevních triglyceridů, hypercholestore olémie, snížení hmotnosti, změny hmotnosti	tenze
Vrozené, familiální a genetické vady			Projevy dosud asymptomatické přídavné prsní žlázy	

¹Včetně zvýšeného srdečního tepu

²Včetně bolesti v horní a spodní části břicha, břišního diskomfortu/distenze

³Včetně makulární vyrážky

⁴Včetně celkového svědění

⁵Včetně nepříjemného pocitu v prsou a napětí prsou

⁶Včetně menorrhagie, hypomenorrhea, oligomenorrhea a amenorrhea

⁷Sestává z vaginální haemorrhagie a metrorrhagia

⁸Včetně překrvení a otoků prsů

⁹Včetně astenie a malátnosti

¹⁰Včetně přírůstku hmotnosti, snížení a kolísání tělesné hmotnosti

Pro výčet nežádoucích účinků jsou vybrány nejvhodnější termíny dle MedDRA. Synonyma nebo příbuzné stavy nejsou vyjmenovány, ale je třeba je vzít také v úvahu.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny u žen užívajících COC a byly diskutovány v bodě 4.4 „Zvláštní upozornění a opatření pro použití“.

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.

Nádory

- u uživatelů kombinované perorální antikoncepce je mírně zvýšená frekvence diagnózy rakoviny prsu. Protože rakovina prsu je vzácná u žen pod 40 let věku, je počet případů navíc malý ve vztahu k celkovému riziku rakoviny prsu. Kauzální vztah s užíváním COC není znám.
- nádory jater (nezhoubné a zhoubné)
- rakovina děložního čípku

Ostatní stavy

- ženy s hypertriglyceridemií (zvýšené riziko pankreatitidy při užívání COC)
- vysoký krevní tlak

- výskyt nebo zhoršení stavů, u nichž není souvislost s užíváním COC jasná: žloutenka a/nebo svědění související s cholestázou; tvorba žlučových kamenů; porfyrie; systémový lupus erythematosus; hemolyticko-uremický syndrom; Sydenhamova chorea; herpes gestationis; ztráta sluchu způsobená otosklerózou
- u žen s vrozeným angioedémem mohou exogenní estrogény vyvolat nebo zhoršit příznaky angioedému
- poruchy funkce jater
- změny glukózové tolerance nebo vliv na periferní inzulínovou rezistenci
- Crohnova choroba, ulcerózní kolitida
- chloasma

Interakce

Krvácení z průniku a/nebo selhání kontracepce může být následkem interakcí jiných léků (enzymových induktorů) s perorálními kontraceptivy (viz bod 4.5).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Akutní perorální toxicita dienogestu a etinylestradiolu je velmi malá. Pokud například dítě užije několik tablet přípravku Sirmya současně, jsou toxické příznaky nepravděpodobné. V takovém případě se mohou objevit symptomy jako nauzea, zvracení a u mladých dívek slabé vaginální krvácení. Žádná speciální léčba obvykle není nutná. Pokud je to nutné, měla by být poskytnuta podpůrná terapie.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Progestiny a estrogény, fixní kombinace
ATC kód: G03AA16.

Všechny metody hormonální antikoncepce mají velmi vysokou spolehlivost, pokud jsou užívány podle pokynů. Míra selhání může být vyšší, pokud nejsou užívány podle pokynů (např. vynechaná pilulka).

V klinických studiích prováděných s přípravkem Sirmya byl vypočítán následující Pearlův index:

Neupravený Pearl index: 0,454 (horní 95% interval spolehlivosti: 0,701)

Upravený Pearl index: 0,182 (horní 95% interval spolehlivosti: 0,358).

Sirmya je COC s ethinylestradiolem a progestagenem dienogestem.

Kontrapeční účinek přípravku Sirmya je založen na spolupůsobení různých faktorů. Nejdůležitější z nich je inhibice ovulace a změna v cervikální sekreci.

Dienogest je derivát nortestosteronu. In vitro se váže na progesteronové receptory s 10 až 30krát nižší afinitou v porovnání s ostatními syntetickými gestogeny. Ve studiích *in vivo* na zvířatech byly

demonstrovány silné progestagenní a antiandrogenní účinky. *In vivo* nemá dienogest žádné signifikantní androgenní, mineralokortikoidní nebo glukokortikoidní účinky.

Bylo zjištěno, že dávka samotného dienogestu, která je potřebná k inhibici ovulace, je 1 mg/den.

Užívání vysokodávkových COCs (0,05mg ethinylestradiolu), snižuje riziko rakoviny vaječníků a děložní sliznice. Zda se to vztahuje také na nízkodávková COC, je ještě zapotřebí potvrdit.

5.2. Farmakokinetické vlastnosti

Ethinylestradiol

Absorpce

Perorálně podaný ethinylestradiol je rychle a kompletně absorbován. Nejvyšší sérové koncentrace okolo 67 pg/ml je dosaženo během 1,5 – 4 hodin. Během absorpce a během prvního průchodu játry je ethinylestradiol extenzivně metabolizován, což má za následek průměrnou perorální biologickou dostupnost okolo 44%.

Distribuce

Ethinylestradiol je vysoce, ale nespecificky vázán na sérový albumin (přibližně 98%) a indukuje vzestup sérové koncentrace SHBG (transportní protein pro pohlavní hormony). Distribuční objem je uváděn kolem 2,8 – 8,6 l/kg.

Biotransformace

Ethinylestradiol podléhá presystémové konjugaci jak ve stěně tenkého střeva, tak 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 je uváděna 2,3 – 7 ml/min/kg.

Eliminace

Hladiny ethinylestradiolu klesají ve dvou dispozičních fázích s charakterizovanými poločasy okolo 1 hodiny a 10 – 20 hodin. Nezměněný ethinylestradiol není vylučován, jeho metabolity 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, kdy sérové hladiny léku jsou dvojnásobně vyšší ve srovnání s jednotlivou dávkou.

Dienogest

Absorpce

Po perorálním podání je dienogest rychle a téměř úplně absorbován. Maximální plazmatické koncentrace 51 ng/ml je dosaženo za 2,5 hod po podání jednotlivé dávky Sirmye. Biologická dostupnost v kombinaci s ethinylestradiolem je asi 96%.

Distribuce

Dienogest je vázán na sérový albumin a neváže se na transportní protein pro pohlavní hormony (SHBG) ani na transportní protein pro kortikosteroidy (CBG). Okolo 10% celkové sérové koncentrace je přítomno jako volný steroid, 90% je nespecificky vázáno na albumin. Ethinylestradiolem indukované zvýšení SHBG neovlivňuje vazbu dienogestu na sérové bílkoviny. Distribuční objem dienogestu se pohybuje mezi 37 a 45 l.

Biotransformace

Dienogest je metabolizován převážně hydroxylací a konjugací s tvorbou endokrinologicky neaktivních metabolitů. Tyto metabolity jsou rychle z plazmy odstraňovány, takže v lidské plazmě není kromě nezměněného dienogestu pozorován žádný důležitý metabolit. Celková clearance (Cl/F) po podání jednotlivé dávky je 3,6 l/hod.

Eliminace

Hladiny dienogestu v séru se snižují s poločasem, který je kolem 9 hodin. Pouze nevýznamné množství dienogestu se vylučuje ledvinami v nezměněné formě. Poměr renálního a fekálního vylučování je 3:2 po perorálním podání dávky 0,1 mg/kg tělesné hmotnosti. Přibližně 86% podané dávky je vyloučeno během 6 dnů, přičemž velká část, 42%, se vyloučí většinou močí během prvních 24 hodin.

Rovnovážný stav

Farmakokinetika dienogestu není ovlivněna hladinami SHBG. Po užití denní dávky se zvyšuje sérová hladina přibližně 1,5 krát a dosahuje rovnovážného stavu po přibližně 4 dnech užívání.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Předklinické studie s ethinylestradiolem a dienogestem odhalily očekávané estrogení a progestogení vlivy.

Žádná předklinická data získaná na základě konvenčních studií toxicity opakovaných dávek, genotoxicity, karcinogenního potenciálu a reprodukční toxicity nepoukazují na zvláštní rizika pro člověka. Ale je třeba mít na paměti, že pohlavní steroidy mohou posilovat růst některých na hormonech závislých tkání a nádorů.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

Povidon

Částečně předbobtnalý kukuřičný škrob

Monohydrát laktosy

Magnesium-stearát

Potahová vrstva tablety:

Makrogol

Oxid titaničitý (E 171)

Polyvinylalkohol

Mastek (E553b)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Sirmya je balena do PVC/Al blistrů a je k dostání v kalendářním balení.

Velikost balení:

21 potahovaných tablet (blistr s 21 tabletami)

63 potahovaných tablet (blistr s 21 tabletami)

126 potahovaných tablet (blistr s 21 tabletami)

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

HEATON k.s.

Na Pankráci 332/14

140 00 Praha 4

Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

17/531/15-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 11. 11. 2015

Datum posledního prodloužení registrace: 8. 7. 2020

10. DATUM REVIZE TEXTU

22. 5. 2023