

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Paosonelle 1 mg/2 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje estradiolum 1 mg (jako estradiolum hemihydricum 1,03 mg) a drospirenolum 2 mg.

Pomocná látka se známým účinkem: 48,52 mg monohydrátu laktosy a 0,070 mg sójového lecithinu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Bílé až téměř bílé, kulaté, bikonvexní potahované tablety, o průměru přibližně 6 mm, na jedné straně vyraženo 'GD3', druhá strana bez označení.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

- Hormonální substituční léčba příznaků nedostatku estrogenu u postmenopauzálních žen, které jsou více než 1 rok po menopauze.
- Prevence osteoporózy u postmenopauzálních žen s vysokým rizikem budoucích zlomenin, které netolerují nebo mají kontraindikovanou léčbu jinými přípravky schválenými pro prevenci osteoporózy (viz také bod 4.4).

Zkušenosti s léčbou žen starších 65 let jsou omezené.

4.2 Dávkování a způsob podání

Ženy, které neužívají hormonální substituční terapii (HRT) nebo ženy, které přejdou z jiného kontinuálního kombinovaného přípravku, mohou začít s léčbou kdykoliv. Ženy přecházející z cyklického, sekvenčního kombinovaného režimu HRT mají začít s léčbou následující den po dokončení předchozího režimu.

Dávkování

Denně se užívá jedna tableta. Každý blistr je určen pro 28 dnů léčby.

Způsob podání

Tablety se musí spolknout celé a zapít tekutinou nezávisle na příjmu stravy. Léčba je kontinuální, což znamená, že se užívá jedno balení bezprostředně za druhým bez přerušení. Tablety se mají užívat každý den přibližně ve stejnou dobu.

Pokud pacientka na tabletu zapomene, má ji užít co nejdříve. Jestliže uplynulo více než 24 hodin, není třeba užívat žádné tablety navíc. Jestliže se vynechá několik tablet, může dojít k vaginálnímu krvácení.

Při léčbě postmenopauzálních symptomů je třeba použít co nejnižší účinnou dávku.

Při zahájení léčby postmenopauzálních symptomů a při jejím pokračování je třeba užívat nejnižší účinnou dávku po co nejkratší dobu (viz rovněž bod 4.4).

Další informace o použití u zvláštních skupin pacientů

Pediatrická populace

Přípravek Paosonelle není určen pro použití u dětí a dospívajících.

Starší pacientky

Nejsou žádné údaje, které by naznačovaly potřebu upravit dávkování u starších pacientek. U žen ve věku 65 let nebo starších viz bod 4.4.

Porucha funkce jater

U žen s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater je drospirenon dobře tolerován (viz bod 5.2). Přípravek Paosonelle je u žen se závažným jaterním onemocněním kontraindikován (viz bod 4.3).

Porucha funkce ledvin

U žen s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin bylo pozorováno lehké zvýšení koncentrace drospirenonu, které ale není klinicky relevantní (viz bod 5.2). Přípravek Paosonelle je u žen se závažným onemocněním ledvin kontraindikován (viz bod 4.3).

4.3 Kontraindikace

- Nediagnostikované krvácení z genitálií
- Známý, v anamnéze uváděný nebo suspektní karcinom prsu
- Známé nebo suspektní estrogeně podmíněné maligní tumory (např. endometriální karcinom)
- Neléčená endometriální hyperplazie
- Předchozí či současná venózní tromboembolie (hluboká žilní trombóza, plicní embolie)
- Aktivní či nedávno prodělané arteriální tromboembolické onemocnění (např. angina pectoris, infarkt myokardu)
- Akutní onemocnění jater nebo anamnéza onemocnění jater po dobu, dokud testy jaterních funkcí nevykazují normální hodnoty
- Známá trombofilní porucha (např. deficiencie proteinu C, proteinu S nebo antitrombinu, viz bod 4.4).
- Těžká insuficience ledvin nebo akutní ledvinové selhání
- Porfýrie
- Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- Hypersenzitivita na arašidy nebo sóju.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Pro léčbu postmenopauzálních symptomů se HRT má zahajovat pouze u symptomů, které nepříznivě ovlivňují kvalitu života. Ve všech případech je nutno provést pečlivé zhodnocení rizik a výhod, a to nejméně jednou ročně a v HRT se má pokračovat, pouze pokud přínos převáží nad rizikem.

Údaje týkající se rizik souvisejících s HRT v léčbě předčasné menopauzy jsou omezené. Vzhledem k nízké úrovni absolutního rizika u mladých žen však může být poměr přínosů a rizik u těchto žen příznivější než u starších žen.

Lékařské vyšetření/sledování

Před zahájením či obnovením HRT se musí zjistit úplná osobní a rodinná zdravotní anamnéza. Somatické vyšetření (včetně vyšetření pánve a prsů) se musí řídit informacemi z anamnézy, kontraindikacemi (viz bod 4.3) a upozorněními pro použití viz bod 4.4). Během léčby se doporučují pravidelné kontroly, jejichž četnost a povaha se upraví pro každou ženu individuálně. Ženy je třeba upozornit na to, jaké změny na prsech mají hlásit svému lékaři (viz 'Karcinom prsu' níže). Vyšetření včetně vhodných zobrazovacích metod, např. mamografie, se musí provádět ve shodě se aktuálně platnými screeningovými postupy, přizpůsobenými klinickým potřebám jednotlivých pacientek.

Stavy vyžadující dohled

Jestliže se již dříve vyskytl kterýkoli z následujících stavů a/nebo se zhoršil během těhotenství či předchozí hormonální léčby, pacientku je třeba pečlivě sledovat. Je nutno vzít v úvahu, že se tyto stavy mohou během léčby přípravkem Paosonelle znovu vyskytnout nebo se zhoršit, což zvláště platí u:

- Leiomyomů (děložních myomů) nebo endometriózy
- Rizikových faktorů pro tromboembolická onemocnění (viz níže)
- Rizikových faktorů pro výskyt estrogen-dependentních tumorů, např. dědičnost prvního stupně u karcinomu prsu
- Hypertenze
- Onemocnění jater (např. adenom jater)
- Diabetes mellitus s postižením cév či bez něj
- Cholelithiázy
- Migrény nebo (silné) bolesti hlavy
- Systémového lupus erythematodes
- Anamnézy endometriální hyperplazie (viz dále)
- Epilepsie
- Astatu
- Otoklerózy

Důvody pro okamžité ukončení léčby

Léčbu je nutno přerušit v případech zjištěných kontraindikací a v následujících případech:

- Žloutenka či zhoršení funkce jater
- Významné zvýšení krevního tlaku
- Nový výskyt migrenózních bolestí hlavy
- Těhotenství

Endometriální hyperplazie a karcinom

U žen s intaktní dělohou je riziko endometriální hyperplazie a karcinomu zvýšeno v případě, že se estrogeny podávají samostatně delší dobu. Hlášené zvýšení rizika vzniku karcinomu endometria u uživatelů samotných estrogenů se pohybuje od dvojnásobku do dvanáctinásobku oproti ženám, které samotné estrogeny neužívají, a to v závislosti na délce doby podávání a dávce estrogenu (viz bod 4.8). Po ukončení léčby může riziko zůstat zvýšeno po dobu minimálně 10 let.

Cyklický přídavek progestagenu nejméně po dobu 12 dnů v každém měsíčním/28denním cyklu nebo kontinuální kombinovaná léčba estrogenem a progestagenem u žen, které neprodělaly hysterektomii, předchází zvýšenému riziku, které souvisí s HRT obsahující samotný estrogen.

Během prvních měsíců léčby může docházet k intermenstruačnímu krvácení a špinění. Jestliže se intermenstruační krvácení či špinění objevují po určité době léčby nebo přetrvávají i po přerušení léčby, je třeba zjistit důvod. Takové vyšetření může zahrnovat i biopsii endometria, aby se vyloučila endometriální malignita.

Karcinom prsu

Celkové údaje prokazují zvýšené riziko karcinomu prsu u žen užívajících kombinaci estrogen-progestagen nebo HRT obsahující pouze samotný estrogen, a to v závislosti na délce užívání HRT.

Randomizovaná, placebem kontrolovaná studie Women's Health Initiative (WHI) a metaanalýza prospektivních epidemiologických studií shodně uvádějí zvýšené riziko karcinomu prsu u žen užívajících kombinovanou estrogen-progestagenovou HRT. Zvýšení rizika vzniku karcinomu prsu se projeví po přibližně 3 (1-4) letech léčby (viz bod 4.8).

Výsledky rozsáhlé metaanalýzy prokázaly, že po ukončení léčby zvýšené riziko v průběhu času klesá a doba potřebná k navrácení na výchozí úroveň závisí na délce předchozího užívání HRT. Pokud byla HRT užívána déle než 5 let, riziko může přetrvávat 10 let i déle.

HRT, zvláště kombinovaná léčba estrogenem/progestagenem, zvyšuje denzitu mamografických nálezů, což může nepříznivě ovlivnit radiologickou detekci karcinomu prsu.

Karcinom ovarií

Karcinom ovarií je mnohem vzácnější než karcinom prsu.

Epidemiologické důkazy z rozsáhlé metaanalýzy naznačují mírně zvýšené riziko karcinomu ovarií u žen, které užívají HRT obsahující samotný estrogen či kombinaci estrogen/progestagen. Toto riziko se projeví během 5 let užívání a po vysazení léčby se postupně snižuje.

Některé jiné studie, včetně studie WHI, naznačují, že užívání kombinované HRT může být spojeno s podobným nebo o něco nižším rizikem (viz bod 4.8).

Žilní tromboembolismus

HRT je doprovázena vyšším 1,3-3násobným rizikem rozvoje žilní tromboembolie (VTE), tj. hluboké žilní trombózy nebo plicní embolie. Výskyt tromboembolických příhod je pravděpodobnější v prvním roce užívání HRT než později (viz bod 4.8).

Mezi všeobecně uznávané rizikové faktory VTE patří užívání estrogenů, vyšší věk, velké operace, osobní či rodinná anamnéza, těžká obezita ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$), těhotenství/poporodní období, systémový lupus erythematosus (SLE) a onkologické onemocnění. Ohledně možné úlohy varixů při vzniku VTE neexistuje jednotný názor.

Pacientky se známou trombofilií mají zvýšené riziko VTE a HRT může k tomuto riziku přispívat. U těchto patientek je proto HRT kontraindikována (viz bod 4.3).

Jako u všech pacientů po operaci je třeba zvážit preventivní opatření, aby se zabránilo vzniku pooperační VTE. Pokud má po plánované operaci vzniknout delší nehybnost, doporučuje se dočasně HRT vysadit 4 až 6 týdnů před touto operací. Léčba se nemá obnovit dříve, než bude žena opět plně pohyblivá.

U žen, které nemají VTE v osobní anamnéze, ale mají příbuzného první linie, který trpěl trombózou v mladém věku, lze nabídnout screening po pečlivém vysvětlení jeho omezení (screening zachytí pouze část trombofilních poruch). Pokud je zjištěn trombofilní defekt, který je spojován s trombózou členů

rodiny, nebo pokud se jedná o „závažný“ defekt (např. deficienci antitrombinu, proteinu S, proteinu C nebo kombinace defektů), je HRT kontraindikována.

U žen, které jsou již chronicky léčeny antikoagulačními přípravky, je nutno pečlivě zvážit poměr přínosů a rizik léčby HRT.

Pokud dojde ke vzniku VTE po zahájení léčby, lék má být vysazen. Pacientky je třeba poučit, aby se okamžitě spojily se svým lékařem, jestliže si všimnou příznaků potenciální tromboembolie (např. bolestivý otok dolní končetiny, náhlá bolest na hrudi či dyspnoe).

Onemocnění věnčitých tepen (CAD)

Randomizovaná kontrolovaná klinická hodnocení neposkytla žádný důkaz ochrany proti infarktu myokardu u žen se stávající CAD nebo bez ní, které užívaly kombinovanou léčbu estrogenem a progestagenem nebo HRT obsahující samotný estrogen.

Relativní riziko vzniku CAD je po dobu užívání kombinované estrogen-progestagenní HRT mírně zvýšené. Vzhledem k tomu, že základní absolutní riziko CAD do značné míry závisí na věku, je počet mimořádných případů CAD vyvolaných užíváním kombinace estrogen/progestagen u zdravých žen před menopauzou velmi nízký, ale s pokročilým věkem se zvyšuje.

Ischemická mozková příhoda

Léčba kombinací estrogen/progestagen a samotným estrogenem je spojována až s 1,5násobným zvýšením rizika vzniku ischemické mozkové příhody. Relativní riziko se nemění s věkem ani s dobou uplynulou od menopauzy. Ale vzhledem k tomu, že základní riziko mozkové příhody je značně závislé na věku, celkové riziko vzniku mozkové příhody u žen užívajících HRT se bude s věkem zvyšovat (viz bod 4.8).

Další stavy

Estrogeny mohou vyvolávat retenci tekutin, a proto je třeba pacientky s kardiální nebo renální insuficiencí pečlivě sledovat.

Během hormonální substituční terapie nebo během substituce estrogeny je nutné pečlivě sledovat ženy s preexistující hypertriacylglycerolemií, protože při léčbě estrogeny byly u těchto žen pozorovány vzácné případy výrazného vzestupu plasmatických triacylglycerolů vedoucího k pankreatitidě.

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

Estrogeny zvyšují hladiny tyroxin vázajícího globulinu (TBG), což vede ke zvýšení hladin celkových hormonů štítné žlázy v cirkulaci na základě stanovení jódu vázaného na bílkoviny (PBI), hladin T4 (stanoveno chromatograficky či radioimunoanalýzou) nebo hladin T3 (stanoveno radioimunoanalýzou). Vychytávání T3 pryskyřicí je sniženo, což svědčí pro zvýšenou hladinu TBG. Koncentrace volného T4 a T3 nejsou alterovány. Může dojít k elevaci i dalších vázajících proteinů v séru, tj. kortikoidy vázajícího globulinu (CBG), pohlavní hormony vázajícího globulinu (SHBG), což vede ke zvýšení hladin kortikosteroidů a pohlavních steroidních hormonů v cirkulaci. Koncentrace volných a biologicky aktivních hormonů se nemění. Jiné plasmatické bílkoviny mohou být zvýšeny (angiotenzinogen/reninový substrát, alfa-I-antitrypsin, ceruloplasmin).

Užíváním HRT nedochází ke zlepšení kognitivních funkcí. Existují určité údaje o zvýšeném riziku pravděpodobné demence u žen, které začínají užívat kontinuální kombinovanou HRT nebo HRT obsahující samotný estrogen ve věku vyšším než 65 let.

Progestinová složka přípravku Paosonelle je antagonistou aldosteronu se slabými kalium šetřícími vlastnostmi. Ve většině případů se neočekává žádný vzestup hladin kalia v séru. V klinické studii však u některých pacientek s lehkou či středně těžkou poruchou funkce ledvin při konkomitantním podávání kalium šetřících léčivých přípravků (jako jsou ACE inhibitory, antagonisté receptorů pro angiotenzin II

nebo nesteroidní antirevmatika), sérové koncentrace draslíku lehce, nikoliv však signifikantně vzrostly během podávání drospirenonu. Proto se během prvního měsíce léčby doporučují u pacientek s poruchou funkce ledvin kontroly sérových hladin draslíku, které vykazují již před léčbou hladiny draslíku při horní hranici referenčního rozmezí, obzvláště za současného užívání kalium šetřících léčiv. Viz také bod 4.5.

U žen se zvýšeným krevním tlakem může při léčbě přípravkem Paosonelle dojít k jeho snížení z důvodu antagonistické aldosteronové aktivity drospirenonu (viz bod 5.1). Přípravek Paosonelle nemá být používán k léčbě hypertenze. Ženy, které mají hypertenzi, musí být léčeny dle doporučených postupů pro léčbu hypertenze.

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

Zvýšení hladin ALT

V průběhu klinických studií s kombinovanou léčbou virové hepatitidy C (HCV) léčivými látkami ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir s nebo bez ribavirinu, bylo prokazatelně častější zvýšení hladin ALT na více než pětinašobek horní hranice normálních hodnot (ULN) u žen, které užívají léčivé přípravky obsahující ethinylestradiol, jako jsou kombinovaná hormonální kontraceptiva (CHC). Kromě toho bylo také u pacientek léčených glekaprevirem/pibrentasvirem nebo sofosbuvirem/velpatasvirem/voxilaprevirem pozorováno zvýšení ALT, a to zejména u žen užívajících přípravky s obsahem ethinylestradiolu, jako jsou CHC. Ženy užívající léčivé přípravky obsahující jiné estrogény než ethinylestradiol, jako je například estradiol, a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir s nebo bez ribavirinu měly zvýšení hladin ALT obdobné jako ženy, které neužívaly žádné estrogény. Avšak vzhledem k omezenému počtu žen užívajících jiné typy estrogenů je nutná opatrnost při současném podávání s následujícími kombinovanými léčbami léčivými látkami ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir s ribavirinem nebo bez něj a glekaprevir/pibrentasvir nebo sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir. Viz bod 4.5.

Tento léčivý přípravek obsahuje 48,52 mg laktosy v jedné tabletě. 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: aby byly zjištěny možné interakce, mají být prostudovány preskripční informace současně užívaných léčivých přípravků.

Farmakodynamické interakce

Přímo působící antivirotika (DAA) a léčivé přípravky obsahující ethinylestradiol, jako jsou CHC

Během klinických studií s kombinovanou léčbou virové hepatitidy C (HCV) léčivými látkami ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir s nebo bez ribavirinu, bylo prokazatelně častější zvýšení hladin ALT na více než pětinašobek horní hranice normálních hodnot (ULN) u žen, které užívají léčivé přípravky obsahující ethinylestradiol, jako jsou kombinovaná hormonální kontraceptiva (CHC). Navíc také u pacientek léčených glekaprevirem/pibrentasvirem nebo sofosbuvirem/velpatasvirem/voxilaprevirem bylo pozorováno zvýšení ALT u žen užívajících léky obsahující ethinylestradiol, jako jsou CHC.

Přímo působící antivirotika (DAA) a léčivé přípravky obsahující jiné estrogény než ethinylestradiol, jako je estradiol

Ženy užívající léčivé přípravky obsahující jiné estrogény než ethinylestradiol, jako je například estradiol, a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir s nebo bez ribavirinu měly zvýšení hladin ALT obdobné jako ženy, které neužívaly žádné estrogény. Avšak vzhledem k omezenému počtu žen

užívajících jiné typy estrogenů je nutná opatrnost při současném podávání s následujícími kombinovanými léčbami léčivými látkami ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir s ribavirinem nebo bez něj a glekaprevir/pibrentasvir nebo sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (viz bod 4.4).

Farmakokinetické interakce

Působení jiných léčivých přípravků na přípravek Paosonelle

Látky zvyšující clearance pohlavních hormonů (snižují účinnost indukci enzymů)

Metabolismus estrogenů (a progestagenů) může být zvýšen současným podáváním látek, o nichž je známo, že indukují aktivitu enzymů metabolizujících léky, a to zvláště enzymy cytochromu P450, jako jsou antikonvulziva (např. barbituráty, fenytoin, primidon, karbamazepin) a antiinfektiva (např. rifampicin, rifabutin, nevirapin, efavirenz) a možná také felbamát, griseofulvin, oxkarbazepin, topiramát. Ačkoli je známo, že ritonavir a nelfinavir působí jako silné inhibitory, vykazují naopak silné indukující vlastnosti, pokud jsou používány souběžně se steroidními hormony. Rostlinné přípravky obsahující třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*) mohou indukovat metabolismus estrogenů a progestagenů.

Klinicky může zvýšený metabolismus estrogenů a progestagenů vést ke sníženému účinku a změnám v profilu děložního krvácení.

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

Látky s různým účinkem na clearance pohlavních hormonů:

Při současném podávání společně s pohlavními hormony mohou mnohé kombinace inhibitorů HIV proteázy a nukleosidových inhibitorů reverzní transkriptázy, včetně kombinací s inhibitory HCV, snižovat nebo zvyšovat plasmatickou koncentraci estrogenů nebo progestinů. Účinek těchto změn může být v některých případech klinicky významný.

Proto mají být prostudovány preskripční informace o přípravku k souběžné léčbě HIV/HCV, aby byly identifikovány možné interakce, a příslušná doporučení.

Látky snižující clearance pohlavních hormonů (inhibitory enzymů)

Silné nebo středně silné inhibitory CYP3A4 jako azolová antimykotika (např. flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, vorikonazol), verapamil, makrolidy (např. klarithromycin, erythromycin), diltiazem a grapefruitová šťáva mohou zvýšit plasmatickou koncentraci progestinu, estrogenů nebo obou. Ve studii s opakovanými dávkami kombinace drospirenon (3 mg denně)/estradiol (1,5 mg denně) souběžné podávání silného CYP3A4 inhibitoru ketokonazolu po dobu 10 dní zvýšilo $AUC_{(0-24h)}$ drospirenonu 2,3krát (90% CI: 2,08, 2,54). Pro estradiol nebyly pozorovány žádné změny, i když $AUC_{(0-24h)}$ jeho méně silného metabolitu estronu se zvýšilo 1,39krát (90% CI: 1,27, 1,52).

Účinek přípravku Paosonelle na jiné léčivé přípravky

In vitro je drospirenon schopný slabě až středně inhibovat enzymy CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 a CYP3A4 cytochromu P450.

Na základě studií interakcí *in vivo* u dobrovolnic užívajících omeprazol, simvastatin nebo midazolam jako markerový substrát, jsou nepravděpodobné klinicky významné interakce drospirenonu v dávce 3 mg s ostatními léčivy, která jsou metabolizována prostřednictvím cytochromu P450.

Není pravděpodobné, že by kombinace užívání přípravku Paosonelle a nesteroidních antirevmatik (NSAID) nebo ACE inhibitorů/antagonistů receptoru pro angiotensin II zvyšovala koncentraci draslíku

v séru. Současné užívání všech těchto tří typů léčiv může způsobit mírné zvýšení sérového draslíku, více vyjádřené u žen s diabetem.

Ženy s hypertenzí užívající přípravek Paosonelle spolu s antihypertenzivy mohou zaznamenat další snížení krevního tlaku (viz bod 4.4).

Při současném užívání hormonálních kontraceptiv obsahujících estrogeny byl prokázán významný pokles plazmatických hladin lamotriginu způsobený indukci glukuronidace lamotriginu. To může snížit kontrolu epileptických záchvatů. Ačkoli potenciální interakce mezi hormonální substituční terapií a lamotriginem nebyla studována, předpokládá se, že existuje podobná interakce, která může vést ke snížení kontroly epileptických záchvatů u žen užívajících oba léčivé přípravky současně.

Jiné formy interakce

Laboratorní vyšetření

Užívání pohlavních steroidů může ovlivnit výsledky některých laboratorních testů, včetně biochemických parametrů jaterních, thyreoidálních, adrenálních a renálních funkcí, plasmatických hladin proteinů (vazebných) např. globulinu vázajícího pohlavní hormony a lipid/lipoproteinové frakce, parametrů sacharidového metabolismu, koagulace a fibrinolýzy. Změny obvykle zůstávají v rozmezí normálních laboratorních referenčních hodnot. Drospirenon způsobuje zvýšení plasmatické aktivity reninu a plasmatického aldosteronu svoji mírnou antimineralokortikoidní aktivitou.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Přípravek Paosonelle není během těhotenství indikován. Jestliže dojde během užívání přípravku Paosonelle k otěhotnění, léčbu je nutno okamžitě přerušit. Pro drospirenon neexistují žádné klinické údaje o expozici v těhotenství. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo. Do současné doby výsledky většiny epidemiologických studií, relevantní pro neúmyslnou expozici plodu kombinacím estrogenů s jinými progestageny neprokázaly teratogenní či fetotoxický účinek.

Kojení

Přípravek Paosonelle není v období kojení indikován.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Paosonelle nemá žádný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Následující tabulka uvádí nežádoucí účinky podle klasifikace dle orgánových systémů (MedDRA SOCs). Frekvence jsou založeny na údajích z klinických studií. Nežádoucí účinky byly zaznamenány v sedmi studiích fáze III (n = 2424 žen) a jejich souvislost s užíváním estradiolu a drospirenonu (E2 1 mg /DRSP 0,5; 1; 2 nebo 3 mg) byla hodnocena alespoň jako možná.

Nejčastěji zaznamenané nežádoucí účinky byly bolest prsů (>10 %) a během několika prvních měsíců léčby krvácení a špinění (>10 %). Nepravidelnosti v krvácení obvykle ustupují během pokračující léčby (viz bod 5.1). Frekvence krvácení se snižuje s délkou léčby.

Třídy orgánových systémů	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Méně časté (≥ 1/1000 až < 1/100)	Vzácné < 1/1000
Poruchy krve a lymfatického systému			anémie

Poruchy metabolismu a výživy		zvýšení nebo snížení tělesné hmotnosti, anorexie, zvýšená chuť k jídlu, hyperlipidemie	
Psychiatrické poruchy	deprese, emoční labilita, nervozita	poruchy spánku, úzkost, snížení libida	
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy	parestezie, porucha koncentrace, nestabilita	vertigo
Poruchy oka		oční poruchy, poruchy zraku	
Poruchy ucha a labyrintu			tinnitus
Srdeční poruchy		palpitace	
Cévní poruchy		embolie, venózní trombóza, hypertenze, migréna, tromboflebitida, varikózní žíly	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		dyspnoe	
Gastrointestinální poruchy	bolest břicha, nauzea, zvětšení břicha	gastrointestinální poruchy, průjem, zácpa, zvracení, sucho v ústech, flatulence, poruchy chuti	
Poruchy jater a žlučových cest		abnormální hodnoty jaterních funkcí	cholelitiáza
Poruchy kůže a podkožní tkáň		kožní poruchy, akné, alopecie, pruritus, vyrážka, hirsutismus, poruchy vlasů	
Poruchy pohybového systému a pojivové tkáň		bolest v končetinách, bolest zad, artralgie, svalové křeče	myalgie
Poruchy ledvin a močových cest		poruchy močových cest, infekce močových cest	
Poruchy reprodukčního systému a prsu	benigní novotvary prsů, zvětšení prsů, zvětšení děložních myomů,	karcinom prsu, endometriální hyperplazie, benigní novotvary dělohy,	salpingitis, galaktorea

	benigní novotvary děložního hrdla, menstruační poruchy, vaginální výtok	fibrocystóza prsů, poruchy dělohy, ovariální poruchy, poruchy děložního hrdla, pánevní bolest, vulvovaginální poruchy, vaginální kandidóza, vaginitida, suchost vagíny	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	astenie, lokalizovaný edém	generalizovaný edém, bolest na hrudi, malátnost, zvýšené pocení	zimnice

Pro výčet určitých reakcí, jejich synonym a přidružených stavů jsou použity nejvhodnější termíny podle databáze MedDRA.

Další informace týkající se zvláštních skupin pacientek

Následující nežádoucí účinky, jejichž souvislost s užíváním estradiolu/drospirenonu byla zkoušejícím klasifikována alespoň jako možná, byly zaznamenány ve dvou studiích u žen s hypertenzí.

Poruchy metabolismu a výživy

Hyperkalemie

Srdeční poruchy

Srdeční selhání, flutter síní, prodloužený QT interval, kardiomegalie

Vyšetření

Zvýšený aldosteron v krvi.

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny v souvislosti s přípravky HRT: erythema nodosum, erythema multiforme, chloasma a hemoragická dermatitida.

Riziko karcinomu prsu

U žen užívajících kombinovanou léčbu estrogenem a progestagenem po dobu delší než 5 let bylo hlášeno až dvojnásobné riziko diagnózy karcinomu prsu. Zvýšení rizika u žen léčených samotným estrogenem je nižší než riziko pozorované u pacientek užívajících kombinace estrogen-progestagen. Stupeň rizika závisí na délce užívání (viz bod 4.4).

Dále jsou uvedeny odhady absolutního rizika založené na výsledcích největšího randomizovaného, placebem kontrolovaného hodnocení (studie WHI) a největší metaanalýzy prospektivních epidemiologických studií.

Největší metaanalýza prospektivních epidemiologických studií

Odhad dodatečného rizika vzniku karcinomu prsu po pětiletém užívání u žen s BMI 27 (kg/m²)

Věk při zahájení HRT (roky)	Incidence na 1000 žen, které HRT nikdy neužívaly, v pětiletém období (50-54 let) ^a	Poměr rizik	Další případy na 1000 žen, které užívaly HRT po pětiletém období
HRT obsahující samotný estrogen			
50	13,3	1,2	2,7
Kombinace estrogen-progestagen			
50	13,3	1,6	8,0
^a Odvozeno ze základní incidence v Anglii v roce 2015 u žen s BMI 27 (kg/m ²). Pozn.: Vzhledem k tomu, že profil incidence karcinomu prsu se v jednotlivých státech EU liší, počet dodatečných případů karcinomu prsu se bude také úměrně lišit.			

Odhad dodatečného rizika vzniku karcinomu prsu po desetiletém užívání u žen s BMI 27 (kg/m²)			
Věk při zahájení HRT (roky)	Incidence na 1000 žen, které HRT nikdy neužívaly, v desetiletém období (50-59 let) *	Poměr rizik	Další případy na 1000 žen, které užívaly HRT po desetiletém období
HRT obsahující samotný estrogen			
50	26,6	1,3	7,1
Kombinace estrogen-progestagen			
50	26,6	1,8	20,8
* Odvozeno ze základní incidence v Anglii v roce 2015 u žen s BMI 27 (kg/m ²). Pozn.: Vzhledem k tomu, že profil incidence karcinomu prsu se v jednotlivých státech EU liší, počet dodatečných případů karcinomu prsu se bude také úměrně lišit.			

Americká studie WHI – dodatečné riziko rakoviny prsu po pětiletém užívání			
Věkové rozmezí (roky)	Incidence na 1000 žen ve skupině užívající placebo po dobu 5 let	Poměr rizik a 95%CI	Další případy na 1000 žen, které užívaly HRT v pětiletém období (95%CI)
Samotné estrogény (CEE)			
50-79	21	0,8 (0,7-1,0)	-4 (-6-0) ^a
Estrogen + progestogen (CEE+MPA) ^b			
50-79	17	1,2 (1,0-1,5)	+4 (0-9)
^a Studie WHI u žen bez dělohy, u nichž se neprojevovalo zvýšení rizika karcinomu prsu. ^b Když se analýza omezila na ženy, které před vstupem do studie neužívaly HRT, nebylo patrné žádné zvýšení rizika v průběhu prvních 5 let léčby, po 5 letech bylo riziko vyšší než u žen, které HRT neužívaly.			

Riziko karcinomu endometria

Postmenopauzální ženy s dělohou

Riziko karcinomu endometria je přibližně 5 na každých 1000 žen s dělohou, které nepoužívají HRT. U žen s dělohou se používání HRT obsahující samotný estrogen nedoporučuje, protože zvyšuje riziko karcinomu endometria (viz bod 4.4). V závislosti na délce užívání samotného estrogenu a na dávce estrogenu se zvýšení rizika v epidemiologických studiích pohybovalo od 5 do 55 dalších případů diagnostikovaných na každých 1000 žen ve věku od 50 do 65 let.

Doplněním léčby samotným estrogenem o progestagen po minimální dobu 12 dní v každém cyklu lze zvýšení tohoto rizika zabránit. Pětileté užívání kombinované (sekvenční či kontinuální) HRT ve studii MWS nezvýšilo toto riziko karcinomu endometria (RR 1,0 (0,8-1,2)).

Riziko karcinomu ovarií

Užívání HRT obsahující samotný estrogen nebo kombinaci estrogen/progestagen je spojováno s mírně zvýšeným rizikem diagnózy karcinomu ovarií (viz bod 4.4).

Podle metaanalýzy 52 epidemiologických studií existuje u žen, které v současnosti užívají HRT, zvýšené riziko karcinomu ovarií oproti ženám, které HRT nikdy neužívaly (RR 1,43; 95% CI 1,31–1,56). U žen ve věku 50–54 let, které užívaly HRT po dobu 5 let, připadá přibližně 1 případ navíc na 2 000 pacientek. U žen ve věku 50–54 let, které HRT neužívají, bude během 5letého období diagnostikován karcinom ovarií přibližně u 2 žen z 2 000.

Riziko žilního tromboembolismu

HRT je spojována s 1,3-3násobně zvýšeným relativním rizikem vzniku žilního tromboembolismu (VTE), tj. trombózy hlubokých žil nebo plicní embolie. Výskyt takové příhody je pravděpodobnější v prvním roce užívání hormonální léčby (viz bod 4.4). Výsledky studií WHI jsou uvedeny v tabulce:

Studie WHI – Dodatečné riziko VTE při pětiletém užívání			
Věkové rozmezí (roky)	Incidence na 1000 žen ve skupině užívající placebo po dobu 5 let	Poměr rizik a 95%CI	Další případy na 1000 žen, které užívaly HRT
Samotný perorální estrogen ^a			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3-10)
Perorální kombinace estrogen/progestagen			
50-59	4	2,3 (1,2-4,3)	5 (1-13)
^a Studie u žen bez dělohy			

Riziko ischemické choroby srdeční (CAD)

Riziko ischemické choroby srdeční u žen ve věku nad 60 let užívajících HRT obsahující kombinaci estrogen/progestagen se mírně zvyšuje (viz bod 4.4).

Riziko ischemické mozkové příhody

Léčba samotným estrogenem a kombinací estrogen/progestagen je spojována až s 1,5násobným zvýšením relativního rizika vzniku ischemické mozkové příhody. Riziko hemoragické mozkové příhody se během léčby HRT nezvyšuje.

Toto relativní riziko nezávisí na věku ani na délce užívání, ale protože vstupní riziko do značné míry na věku závisí, bude se celkové riziko mozkové příhody u žen užívajících HRT s přibývajícím věkem zvyšovat, viz bod 4.4.

Studie WHI – Dodatečné riziko vzniku ischemické mozkové příhody ^a při pětiletém užívání			
Věkové rozmezí (roky)	Incidence na 1000 žen ve skupině užívající placebo po dobu 5 let	Poměr rizik a 95% CI	Další případy na 1000 žen, které užívaly HRT po dobu 5 let
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)
^a Bez rozlišení mezi ischemickou a hemoragickou mozkovou příhodou.			

Další nežádoucí účinky, které byly hlášeny v souvislosti s léčbou estrogenem/progestagenem

- Onemocnění žlučníku
- Poruchy kůže a podkožní tkáň: chloasma, multifonní erytém, nodózní erytém, vaskulární purpura.
- Pravděpodobnost demence ve věku nad 65 let (viz bod 4.4).

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 prostřednictvím webového formuláře sukl.gov.cz/nezadouciucinky

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 49/48
100 00 Praha 10
e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

V klinických studiích dobrovolníci mužského pohlaví dobře snášeli dávky až do 100 mg drospirenonu. Na základě všeobecných zkušeností s kombinovanými perorálními kontraceptivy se mohou pravděpodobně vyskytnout příznaky jako nauzea a zvracení a – u mladých dívek a některých žen – vaginální krvácení. Specifická antidota nejsou známa, a proto léčba má být symptomatická.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: pohlavní hormony a modulátory genitálního systému, progestageny a estrogeny, fixní kombinace.

ATC kód G03FA17

Estradiol

Paosonelle obsahuje syntetický 17-beta-estradiol, který je chemicky a biologicky identický s endogenním humánním estradiolem. Nahrazuje ztrátu produkce estrogenu u menopauzálních žen a zmírňuje menopauzální symptomy. Estrogeny brání ztrátě kostní hmoty po menopauze či ovariektomii.

Drospirenon

Drospirenon je syntetický progestagen.

Protože estrogeny podporují růst endometria, neoponované estrogeny zvyšují riziko endometriální hyperplazie a karcinomu. Příklad progestagenu snižuje, avšak neodstraňuje, riziko endometriální hyperplazie vyvolané estrogenem u žen, u nichž nebyla provedena hysterektomie.

Drospirenon vykazuje aktivitu antagonisty aldosteronu. Proto lze pozorovat zvýšenou exkreci sodíku a vody a sníženou exkreci kalia.

Ve studiích na zvířatech neměl drospirenon žádnou estrogení, glukokortikoidní či antiglukokortikoidní aktivitu.

Informace z klinických studií

Úleva od symptomů nedostatku estrogenu a schéma krvácení

Úlevy od menopauzálních symptomů bylo dosaženo během několika prvních týdnů léčby. Amenorea byla pozorována u 73 % žen v průběhu 10 až 12 měsíců léčby. Intermenstruační krvácení a/nebo špinění se objevilo u 59 % žen během prvních tří měsíců léčby a u 27 % během 10 až 12 měsíců léčby.

Prevence osteoporózy

Deficience estrogenu v menopauze je spojena se zvýšením kostního obrátu a poklesem kostní hmoty. Účinek estrogenu na kostní denzitu je závislý na dávce. Zdá se, že ochrana je efektivní po dobu pokračování léčby. Po přerušení HRT je míra ztráty kostní hmoty podobná jako u neléčených žen.

Důkaz ze studie WHI a meta-analýzy studií ukazuje, že současné používání HRT, samotná HRT či v kombinaci s progestagenem – podávaná převážně zdravým ženám – snižuje riziko zlomeniny kyčle, obratlů a dalších osteoporotických zlomenin. HRT může rovněž zabránit vzniku fraktur u žen s nízkou kostní hustotou a/nebo existující osteoporózou, ale důkazy o tom jsou omezené.

Po 2 letech léčby estradiolem/drospirenonem bylo dosaženo zvýšení kostní denzity kyčle (BMD) 3,96 +/- 3,15 % (průměr +/- SD) u pacientek s osteopenií a 2,78 +/- 1,89 % (průměr +/- SD) u pacientek bez osteopenie. Procento žen, u nichž se BMD zachovala či zvýšila v oblasti kyčlí během léčby, bylo 94,4 % u pacientek s osteopenií a 96,4 % u pacientek bez osteopenie.

Přípravek s obsahem estradiolu/drospirenonu má rovněž vliv na BMD lumbální páteře. Po 2 letech bylo dosaženo zvýšení 5,61 +/- 3,34 % (průměr +/- SD) u pacientek s osteopenií a 4,92 +/- 3,02 % (průměr +/- SD) u pacientek bez osteopenie. Procento žen s osteopenií, u nichž se BMD zachovala či zvýšila v lumbální oblasti během léčby, bylo 100 % u pacientek s osteopenií, zatímco toto procento dosáhlo 96,4 % u pacientek bez osteopenie.

Antimineralokortikoidní aktivita

DRSP má vlastnosti antagonisty aldosteronu, což může mít za následek pokles krevního tlaku u žen s hypertenzí. V dvojité zaslepené placebem kontrolované klinické studii postmenopauzální pacientky s hypertenzí, léčené kombinací estradiolu/drospirenonu po dobu 8 týdnů (n=123), zaznamenaly signifikantní snížení systolických/diastolických hodnot krevního tlaku (při změření tlaku v ordinaci pomocí manžety hodnoty -12 /-9 mm Hg oproti základnímu tlaku, oproti placebo -3 /-4 mm Hg, při 24 hodinovém ambulantním měření -5 /-3 mm Hg oproti základnímu tlaku a -3 /-2 mm Hg oproti placebo).

Přípravek Paosonelle nemá být používán k léčbě hypertenze. Ženy, které mají hypertenzi, musí být léčeny dle doporučených postupů pro léčbu hypertenze.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Drospirenon

Absorpce

Po perorálním podání se drospirenon rychle a úplně vstřebává. Při jednorázovém podání se dosahuje nejvyšších hladin v séru přibližně 21,9 ng/ml asi za 1 hodinu po požití. Při opakovaném podání se dosahuje maximální koncentrace v ustáleném stavu přibližně 35,9 ng/ml asi za 10 dní po požití. Absolutní biologická dostupnost je v rozmezí 76 až 85 %. Konkomitantní požití stravy nemá na biologickou dostupnost žádný vliv.

Distribuce

Po perorálním podání klesají koncentrace drospirenonu ve dvou fázích, které jsou charakterizovány průměrným poločasem přibližně 35 až 39 hodin. Drospirenon se váže na albumin v séru a neváže se na pohlavní hormony vázající globulin (SHBG) ani na kortikoidy vázající globulin (CGB). Jako volný steroid je přítomno pouze 3 až 5 % celkových koncentrací látky v séru. Průměrný zdánlivý distribuční objem drospirenonu je 3,7 až 4,2 l/kg.

Biotransformace

Po perorálním podání je drospirenon extenzivně metabolizován. Hlavními metabolity v plasmě jsou kyselá forma drospirenonu vznikající otevřením laktonového kruhu a 4,5-dihydro-drospirenon-3-sulfát tvořený redukcí a následnou sulfatací. Oba hlavní metabolity jsou farmakologicky inaktivní. Drospirenon také podléhá oxidačnímu metabolismu katalyzovanému cytochromem CYP3A4.

Eliminace

Rychlost metabolického odbourávání drospirenonu v séru je 1,2 až 1,5 ml/min/kg při 25% variabilitě mezi subjekty. Drospirenon je vylučován pouze ve stopových množstvích v nezměněné formě. Metabolity drospirenonu jsou vylučovány stolicí a močí při exkrečním poměru 1,2 až 1,4. Poločas exkrece metabolitu močí a stolicí je přibližně 40 hodin.

Podmínky ustáleného stavu a linearita

Při denním perorálním podávání přípravku s obsahem estradiolu/drospirenonu dosahují koncentrace drospirenonu ustáleného stavu asi za 10 dní. Koncentrace drospirenonu v séru se kumulovaly přibližně v koeficientu 2 až 3 v důsledku poměru poločasu a intervalu dávkování. V ustáleném stavu se průměrné koncentrace drospirenonu v séru pohybují v rozmezí 14 až 36 ng/ml po podání přípravku s obsahem estradiolu/drospirenonu. Farmakokinetika drospirenonu je dávkově proporcionální v rozsahu dávky 1 až 4 mg.

Estradiol

Absorpce

Po perorálním podání se estradiol rychle a úplně vstřebává. Během absorpce a prvního průchodu játry prochází estradiol extenzivním metabolismem, čímž se snižuje absolutní biologická dostupnost estrogeneru po perorálním podání asi na 5 % dávky. Při jednorázovém perorálním podání se dosahuje maximální koncentrace přibližně 22 pg/ml asi za 6 až 8 hodin. Požití stravy nemá na dostupnost estradiolu žádný vliv v porovnání s podáním léčiva při prázdném žaludku.

Distribuce

Po perorálním podání přípravku s obsahem estradiolu/drospirenonu byly v intervalu podání 24 hodin pozorovány pouze postupně měnící se koncentrace estradiolu v séru. Kvůli velkému cirkulujícímu množství estrogen sulfátů a glukuronidů na straně jedné a enterohepatické recirkulaci na straně druhé představuje konečný poločas estradiolu složený parametr, který závisí na všech těchto procesech a pohybuje se v rozsahu 13 až 20 hodin po perorálním podání.

Estradiol je vázán nespecificky na sérový albumin a specificky na SHBG. Jako volný steroid je přítomno pouze asi 1 až 2 % cirkulujícího estradiolu, 40 až 45 % se váže na SHBG. Průměrný zdánlivý distribuční objem estradiolu po jednorázovém intravenózním podání je přibližně 1 l/kg.

Biotransformace

Estradiol se rychle metabolizuje a kromě estronu a estron sulfátu vzniká velký počet dalších metabolitů a konjugátů. Estron a estriol jsou známy jako farmakologicky aktivní metabolity estradiolu, přičemž se v plasmě v relevantních koncentracích vyskytuje pouze estron. Estron dosahuje v séru přibližně šestinásobně vyšších hladin než estradiol. Sérové koncentrace konjugátů estronu jsou přibližně 26krát vyšší než odpovídající koncentrace volných estronů.

Eliminace

Zjistilo se, že metabolická clearance je přibližně 30 ml/min/kg. Metabolity estradiolu jsou vylučovány močí a žlučí s poločasem přibližně 1 den.

Podmínky ustáleného stavu a linearita

Při denním perorálním podávání přípravku s obsahem estradiolu/drospirenonu dosahují koncentrace estradiolu ustáleného stavu asi za 5 dní. Koncentrace estradiolu v séru se kumulují přibližně dvojnásobně. Perorálně podávaný estradiol indukuje tvorbu SHBG, který ovlivňuje distribuci ve vztahu k sérovým proteinům, což způsobuje zvýšení SHBG vázané frakce a snížení albumin vázané a nevázané frakce, což je známkou nelineární farmakokinetiky estradiolu po požití přípravku s obsahem estradiolu/drospirenonu. V intervalu dávkování 24 hodin se průměrné hladiny v séru v ustáleném stavu pohybují v rozmezí 20 až 43 pg/ml po podání přípravku s obsahem estradiolu/drospirenonu. Farmakokinetika estradiolu je dávkově proporcionální u dávek 1 a 2 mg.

Zvláštní skupiny pacientek

Porucha funkce jater

Farmakokinetika jediné perorální dávky 3 mg DRSP v kombinaci s 1 mg estradiolu (E2) byla vyhodnocena u 10 pacientek se středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh B) a u deseti zdravých subjektů ženského pohlaví se shodným věkem, tělesnou hmotností a s kouřením v anamnéze. Profily průměrné koncentrace DRSP v séru v čase byly srovnatelné u obou skupin žen během absorpční/distribuční fáze s podobnými hodnotami C_{max} a t_{max} , což naznačuje, že míra absorpce nebyla ovlivněna poruchou funkce jater. Průměrný konečný poločas byl přibližně 1,8krát vyšší u dobrovolnic se středně těžkou poruchou funkce jater a byl zaznamenán přibližně 50% pokles zdánlivé perorální clearance (CL/f) ve srovnání se subjekty s normální funkcí jater.

Porucha funkce ledvin

Vliv renální insuficience na farmakokinetiku DRSP (3 mg denně po dobu 14 dnů) byl zkoumán u subjektů ženského pohlaví s normální funkcí ledvin a s lehkou a středně těžkou poruchou funkce ledvin. V ustáleném stavu léčby DRSP byly hladiny DRSP v séru ve skupině s lehkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu CL_{Cr} 50-80 ml/min) srovnatelné s hladinami ve skupině s normální funkcí ledvin ($CL_{Cr} > 80$ ml/min). Hladiny DRSP v séru byly ve skupině se středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu CL_{Cr} 30-50 ml/min) průměrně o 37 % vyšší než hladiny ve skupině s normální funkcí ledvin. Lineární regresní analýza hodnot DRSP $AUC_{(0-24 \text{ hodin})}$ ve vztahu ke clearanci kreatininu ukázala zvýšení o 3,5 % při snížení clearance kreatininu o 10 ml/min. Neočekává se, že by toto mírné zvýšení bylo klinicky významné.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Studie na zvířatech s estradiolem a drospirenonem prokázaly očekávané estrogení a gestagení účinky. Neexistují žádné předklinické údaje relevantní pro předepisujícího lékaře, které již nebyly začleněny do jiných částí tohoto souhrnu údajů o přípravku.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Potahová vrstva:

Polyvinylalkohol
Oxid titaničitý (E 171)
Makrogol 3350
Mastek
Sójový lecithin

Jádro tablety:

Monohydrát laktosy
Kukuřičný škrob
Předbobtnalý kukuřičný škrob
Povidon 25
Magnesium-stearát

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

1×28, 3×28 potahovaných tablet v průhledném PVC/PVDC//Al blistru v papírové krabici s příbalovou informací, v každé krabici přiložené pouzdro (etue) pro uchovávání.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

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(A)

56/420/18-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 20. 11. 2019

Datum posledního prodloužení registrace: 6. 5. 2024

10. DATUM REVIZE TEXTU

3. 9. 2025