

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

DAYLETTE

3 mg/0,02 mg filmom obalené tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

24 bielych alebo takmer bielych (*aktívnych*) filmom obalených tabliet:  
Každá filmom obalená tableta obsahuje 3 mg drospirenónu a 0,02 mg etinylestradiolu.

Pomocné látky so známym účinkom:

Každá filmom obalená tableta obsahuje 48,53 mg monohydrátu laktózy a 0,07 mg sójového lecitínu.

4 zelené placebo (neaktívne) filmom obalené tablety:

Tableta neobsahuje liečivá.

Pomocné látky so známym účinkom:

Každá filmom obalená tableta obsahuje 37,26 mg laktózy a 0,003 mg oranžovej žltej FCF (E110).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Aktívna tableta je biela alebo takmer biela, okrúhla, obojstranne vypuklá filmom obalená tableta, priemer cca 6 mm. Na jednej strane vyrazené „G73“, druhá strana bez značenia.

Placebo tableta je zelená, okrúhla, obojstranne vypuklá filmom obalená tableta, priemer cca 6 mm, bez značenia.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Perorálna antikoncepcia.

Pri rozhodovaní o predpísaní lieku DAYLETTE sa majú zväžiť aktuálne rizikové faktory u danej ženy, najmä tie, ktoré sú spojené s venóznou tromboembóliou (VTE), a ako je riziko vzniku VTE pri používaní DAYLETTE porovnateľné s inou kombinovanou hormonálnou antikoncepciou (Combined Hormonal Contraceptives, CHC) (pozri časti 4.3 a 4.4).

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Spôsob podávania

Perorálne použitie

Dávkovanie

**Ako užívať DAYLETTE**

Tablety sa musia užívať každý deň v približne rovnakom čase, v poradí naznačenom na blistrovom balení. Zapíjajú sa podľa potreby malým množstvom tekutiny. Tablety sa užívajú nepretržite. Počas 28 po sebe nasledujúcich dní sa užíva jedna tableta denne. Užívanie z ďalšieho balenia začína nasledujúci deň po užití poslednej tablety z predchádzajúceho balenia. Krvácanie z vysadenia sa zvyčajne objaví na 2. – 3. deň po začatí užívania zelených placebo tabliet (posledný rad) a nemusí skončiť pred začatím užívania ďalšieho balenia.

### Ako začať s užívaním DAYLETTE

- Ak sa predtým hormonálna antikoncepcia nepoužila (v predchádzajúcom mesiaci) Užívanie tabliet musí začať v prvý deň prirodzeného cyklu ženy (t.j. v prvý deň jej menštruačného krvácania).

- Prechod z kombinovaného hormonálneho kontraceptíva (kombinované perorálne kontraceptívum (COC), vaginálny krúžok alebo transdermálna náplast').

Žena má prednostne začať užívať DAYLETTE deň po užití poslednej aktívnej tablety (poslednej tablety obsahujúcej liečivá) jej predošlého COC, ale najneskôr v deň, ktorý nasleduje po zvyčajnom intervale bez užívania tabliet alebo po intervale užívania placebo tabliet jej predchádzajúceho COC. Ak sa predtým používal antikoncepčný vaginálny krúžok alebo transdermálna náplast', žena má začať užívať DAYLETTE najlepšie v deň odstránenia, ale najneskôr v deň plánovanej ďalšej aplikácie.

- Prechod z metódy používajúcej len gestagén (tableta, injekcia, implantát obsahujúce len gestagén) alebo z vnútromaternicového telieska uvoľňujúceho len gestagén (IUS)

Z tablety obsahujúcej len gestagén môže žena prejsť na užívanie lieku kedykoľvek (z implantátu alebo IUS v deň jeho vyňatia, z injekcie v deň, kedy by sa mala aplikovať ďalšia injekcia), ale v každom z týchto prípadov treba ženu poučiť, aby počas prvých 7 dní užívania tabliet použila navyše bariérovú metódu.

- Užívanie po potrate v prvom trimestri

Žena môže začať užívať liek okamžite. Keď tak spraví, nemusí používať ďalšie antikoncepčné opatrenia.

- Užívanie po pôrode alebo potrate v druhom trimestri

Žene treba odporučiť, aby začala užívať liek medzi 21. až 28. dňom po pôrode alebo po potrate v druhom trimestri. Keď začne užívať liek neskôr, má byť poučená, aby počas prvých 7 dní použila navyše bariérovú metódu. Ak však už predtým došlo k pohlavnému styku, musí sa pred začatím užívania kombinovaného perorálneho kontraceptíva (COC) vylúčiť gravidita alebo žena musí vyčkať do prvého menštruačného krvácania.

Dojčiace ženy, pozri časť 4.6.

### Postup pri vynechaní tabliet

Placebo tablety (zelené tablety) z posledného (štvrtého) radu blistra sa nemusia brať do úvahy. Majú sa však odstrániť, aby sa zamedzilo neúmyselnému predĺženiu fázy užívania placebo tabliet.

Nasledovné odporúčanie sa vzťahuje len na **vynechanie aktívnych tabliet**:

Ak sa užitie ktorejkoľvek tablety oneskorí o **menej ako 24 hodín**, antikoncepčná ochrana nie je znížená. Žena má užiť tabletu hneď, ako si spomenie, a ďalšie tablety má užiť vo zvyčajnom čase.

Ak sa užitie ktorejkoľvek tablety oneskorí o **viac ako 24 hodín**, antikoncepčná ochrana môže byť znížená. Postup pri vynechaní tabliet sa môže riadiť podľa nasledovných dvoch základných pravidiel:

1. odporúčaný interval s tabletami bez obsahu hormónov je 4 dni, užívanie tabliet sa nesmie nikdy prerušiť na dlhšie ako 7 dní
2. na dosiahnutie zodpovedajúcej supresie osi hypotalamus-hypofýza-ováriá sa vyžaduje nepretržité sedemdňové užívanie tabliet.

V súlade s tým sa v bežnej praxi môžu poskytnúť nasledovné odporúčania:

- 1. – 7. deň  
Žena má užiť poslednú vynechanú tabletu hneď, ako si spomenie, aj keby to znamenalo užitie dvoch tabliet súčasne. Potom pokračuje v užívaní tabliet vo zvyčajnom čase. Navyiac je potrebné používať v nasledujúcich siedmich dňoch bariérovú metódu, akou je prezervatív. Ak došlo v predchádzajúcich siedmich dňoch k pohlavnému styku, musí sa zväziť možnosť gravidity. Čím viac tabliet sa vynechalo a čím viac sa vynechanie užitia blíži k fáze užívania placebo tabliet, tým vyššie je riziko gravidity.
- 8. – 14. deň  
Žena musí užiť poslednú vynechanú tabletu hneď, ako si spomenie, aj keby to znamenalo užitie dvoch tabliet súčasne. Potom pokračuje v užívaní tabliet vo zvyčajnom čase. Ak žena užívala tablety počas siedmich dní pred prvou vynechanou tabletou správne, ďalšie antikoncepčné opatrenia nie sú potrebné. Ak však vynechala viac ako jednu tabletu, má sa jej odporučiť použitie ďalšieho opatrenia počas siedmich dní.
- 15. – 24. deň  
Vzhľadom na nastávajúcu fázu užívania placebo tabliet je nebezpečenstvo zníženia spoľahlivosti antikoncepcie bezprostredné. Aj tak však možno upravením schémy užívania tabliet predísť zníženiu antikoncepcnej ochrany. Pri dodržaní niektorého z dvoch nasledovných možných postupov, nie je potrebné používať ďalšie antikoncepčné opatrenia za predpokladu, že počas siedmich dní pred vynechaním prvej tablety žena užívala všetky tablety správne. Ak to tak nie je, musí žena zvoliť prvú z nasledovných dvoch možností a použiť navyše ďalšie opatrenia počas nasledujúcich siedmich dní.

1. Žena má užiť poslednú vynechanú tabletu hneď, ako si spomenie, aj keby to znamenalo užitie dvoch tabliet súčasne. Potom pokračuje v užívaní tabliet vo zvyčajnom čase, až kým nedoužíva aktívne tablety. 4 zelené placebo tablety z posledného radu sa musia odstrániť. Okamžite sa musí začať užívanie z nasledujúceho blisterového balenia. Krvácanie z vysadenia sa pravdepodobne nedostaví pred doužívaním všetkých aktívnych tabliet z druhého balenia, ale počas užívania tabliet môže nastať špinenie alebo medzimenštruačné krvácanie.

2. Žene možno tiež poradiť, aby prerušila užívanie aktívnych tabliet zo súčasne používaného blisterového balenia. Potom má užívať zelené placebo tablety z posledného radu počas maximálne 4 dní, vrátane dní, kedy tablety vynechala a následne pokračovať v užívaní z ďalšieho blisterového balenia.

Ak žena zabudne užiť tablety a následne sa nedostaví krvácanie z vysadenia vo fáze užívania placebo tabliet, má sa zväziť možnosť gravidity.

#### **Postup v prípade gastrointestinálnych ťažkostí**

V prípade závažných gastrointestinálnych ťažkostí (napr. vracania alebo hnačky) nemusí byť vstrebávanie úplné a majú sa použiť ďalšie antikoncepčné opatrenia.

Ak počas 3-4 hodín po užití aktívnej tablety dôjde k vracaniu, má sa čo najskôr užiť nová (náhradná) tableta. Ak je to možné, nová tableta sa má užiť do 24 hodín od zvyčajného času užívania tablety.

V prípade, že uplynulo viac ako 24 hodín, postupuje sa podľa pokynov týkajúcich sa vynechaných tabliet uvedených v časti 4.2 „Postup pri vynechaní tabliet“. Ak žena nechce meniť zvyčajnú schému užívania tabliet, musí užiť navyiac tabletu (tablety) z ďalšieho blisterového balenia.

#### **Ako posunúť krvácanie z vysadenia**

Na oddialenie menštruácie má žena pokračovať v užívaní tabliet z ďalšieho blisterového balenia DAYLETTE bez užívania placebo tabliet zo súčasne používaného balenia. Oddaľovať menštruáciu možno podľa prania až do doužívaní aktívnych tabliet z druhého balenia. Počas tohto času sa u ženy môže objaviť medzimenštruačné krvácanie alebo špinenie. Po fáze užívania placebo tabliet sa potom obnoví pravidelné užívanie DAYLETTE.

Na presunutie menštruácie na iný deň v týždni, než na aký je žena zvyknutá v doterajšej schéme užívania, jej možno odporučiť, aby skrátila nasledujúcu fázu užívania placebo tabliet o toľko dní, o koľko si praje. Čím kratší bude interval, tým väčšie je riziko, že nedôjde ku krvácaniu z vysadenia a že počas užívania z nasledujúceho balenia sa vyskytne medzimenštruálne krvácanie a špinenie (podobne ako pri oddialení menštruácie).

### 4.3 Kontraindikácie

Kombinované hormonálne kontraceptíva (CHC) sa nemajú užívať v prípade výskytu niektorého z nižšie uvedených stavov. Ak sa niektorý z týchto stavov objaví prvýkrát v priebehu užívania CHC, užívanie sa musí okamžite prerušiť.

- Precitlivosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Precitlivosť na arašidy a sóju.
- Prítomnosť alebo riziko vzniku venózne tromboembólie (VTE)
  - Venózna tromboembólia – prítomná VTE (liečená antikoagulanciami) alebo v anamnéze (napr. trombóza hĺbkových žíl [DVT] alebo pľúcna embólia [PE]).
  - Známa dedičná alebo získaná predispozícia na vznik venózne tromboembólie, ako napríklad rezistencia voči APC (vrátane faktora V Leiden), deficiencia antitrombínu-III, deficiencia proteínu C, deficiencia proteínu S.
  - Závažný chirurgický zákrok s dlhodobou imobilizáciou (pozri časť 4.4).
  - Vysoké riziko vzniku venózne tromboembólie z dôvodu prítomnosti viacerých rizikových faktorov (pozri časť 4.4).
- Prítomnosť alebo riziko vzniku arteriálnej tromboembólie (ATE)
  - Arteriálna tromboembólia – prítomná arteriálna tromboembólia, arteriálna tromboembólia v anamnéze (napr. infarkt myokardu) alebo stav, ktorý je jej skorým príznakom (napr. angina pectoris).
  - Cievne mozgové ochorenie – prítomná cievna mozgová príhoda, cievna mozgová príhoda v anamnéze alebo stav, ktorý je jej skorým príznakom (napr. prechodný ischemický záchvat, TIA).
  - Známa dedičná alebo získaná predispozícia na vznik arteriálnej tromboembólie, ako napríklad hyperhomocysteinémia a antifosfolipidové protilátky (antikardiolipínové protilátky, lupusové antikoagulum).
  - Migréna s ložiskovými neurologickými symptómami v anamnéze.
  - Vysoké riziko vzniku arteriálnej tromboembólie z dôvodu viacerých rizikových faktorov (pozri časť 4.4) alebo prítomnosti jedného závažného rizikového faktora, ako napríklad:
    - diabetes mellitus s cievnyymi symptómami,
    - závažná hypertenzia,
    - závažná dyslipoproteinémia.
- Závažné ochorenie pečene, prítomné alebo v anamnéze, až do návratu hodnôt pečeňových funkcií na referenčné hodnoty.
- Závažná obličková nedostatočnosť alebo akútne zlyhanie obličiek.
- Existujúce nádory pečene (benígne alebo malígne) alebo ich výskyt v anamnéze .
- Diagnostikované malignity závislé od pohlavných steroidov alebo podozrenie na ne (napr. pohlavných orgánov alebo prsníka).
- Vaginálne krvácanie s nediagnostikovanou príčinou.

DAYLETTE je kontraindikovaný na súbežné užívanie s liekmi obsahujúcimi ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, dasabuvir, s liekmi obsahujúcimi glekaprevir/pibrentasvir alebo sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (pozri časť 4.5).

### 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

#### Upozornenia

Ak je prítomný ktorýkoľvek zo stavov alebo rizikových faktorov uvedených nižšie, vhodnosť používania DAYLETTE sa má s danou ženou prekonzultovať.

Ženu treba upozorniť, že ak dôjde k zhoršeniu alebo prvému prejavu ktoréhokoľvek z týchto stavov alebo rizikových faktorov, má sa obrátiť na svojho lekára, ktorý určí, či má ukončiť používanie DAYLETTE.

V prípade suspektnej alebo potvrdenej VTE alebo ATE sa má používanie CHC prerušiť. V prípade, že začala antikoagulačná liečba, má sa zaviesť adekvátna alternatívna antikoncepcia kvôli teratogenite antikoagulačnej liečby (kumaríny).

- Poruchy cirkulácie

### **Riziko vzniku venózneho tromboembólie (VTE)**

Používanie ktorejkoľvek kombinovanej hormonálnej antikoncepcie (CHC) zvyšuje riziko vzniku venózneho tromboembólie (VTE) v porovnaní s jej nepoužívaním. **Lieky, ktoré obsahujú levonorgestrel, norgestimát alebo noretisterón, sú spojené s najnižším rizikom vzniku VTE. Iné lieky také, ako je DAYLETTE, môžu mať až dvakrát vyššie riziko v porovnaní s liekmi s nižším rizikom. Rozhodnutie používať ktorýkoľvek iný liek, ako liek s najnižším rizikom vzniku VTE, sa má urobiť len po konzultácii s danou ženou, aby sa zaručilo, že rozumie riziku vzniku VTE pri používaní DAYLETTE, tomu, ako jej aktuálne rizikové faktory ovplyvňujú toto riziko, a že riziko vzniku VTE je najvyššie v prvom roku používania CHC. Sú taktiež aj určité dôkazy o tom, že sa toto riziko zvyšuje pri opätovnom začatí používania CHC po prerušení používania trvajúcom 4 týždne alebo dlhšie.**

U približne 2 z 10 000 žien, ktoré nepoužívajú CHC a nie sú gravidné, vznikne VTE v priebehu jedného roka. Avšak u každej jednej ženy môže byť toto riziko oveľa vyššie v závislosti od prítomných rizikových faktorov (pozri nižšie).

Odhaduje sa<sup>1</sup>, že VTE sa vyskytne v priebehu jedného roka u 9 až 12 žien z 10 000 žien, ktoré používajú CHC obsahujúcu drospirenón, v porovnaní s približne 6<sup>2</sup> ženami, ktoré používajú CHC obsahujúcu levonorgestrel.

V oboch prípadoch je počet výskytov VTE za rok nižší ako počet očakávaný u žien počas gravidity alebo v období po pôrode.

VTE sa môže v 1 až 2 % prípadov skončiť smrťou.

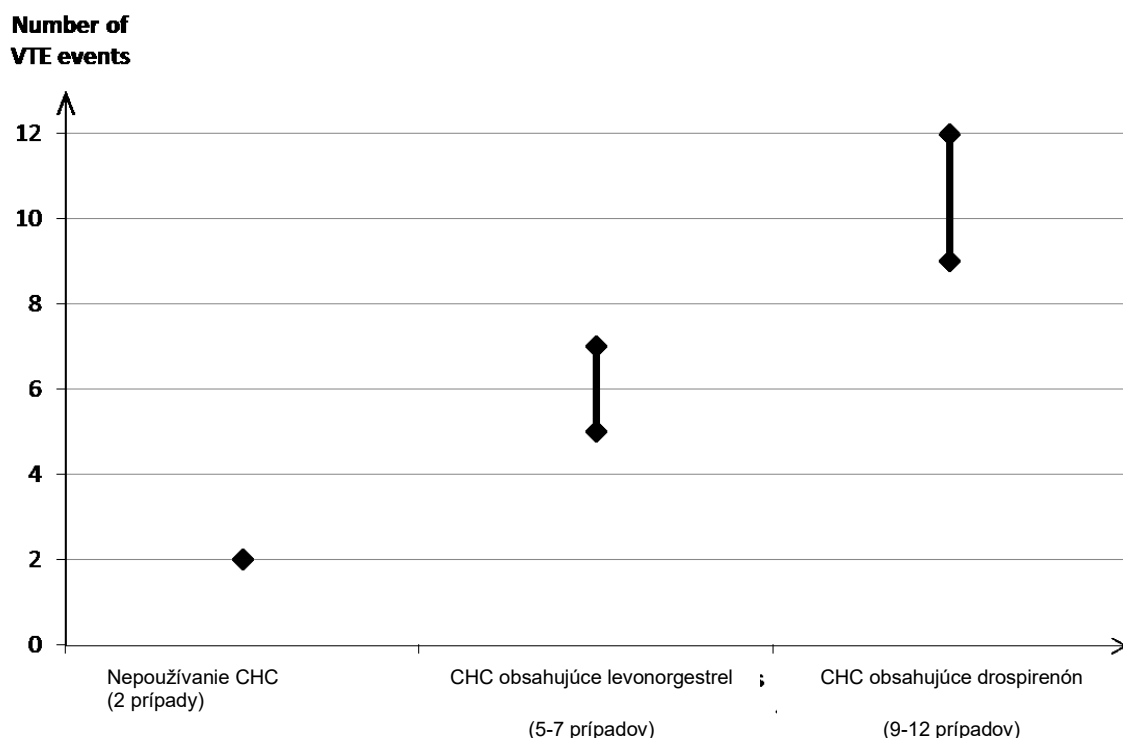
**Počet prípadov VTE na 10 000 žien v priebehu jedného roka**

Počet prípadov VTE

---

<sup>1</sup> Tieto incidencie boli odhadnuté zo všetkých dát z epidemiologických štúdií, použitím relatívnych rizík pre rôzne lieky v porovnaní s CHC obsahujúcimi levonorgestrel

<sup>2</sup> Stredný bod rozpätia 5-7 (prípadov) na 10 000 ženských rokov (ŽR), založený na relatívnom riziku kombinovanej hormonálnej antikoncepcie (CHC) obsahujúcej levonorgestrel oproti 2,3 až 3,6 u nepoužívateľiek.



U používateľiek CHC bol mimoriadne zriedkavo hlásený výskyt trombózy v iných krvných cievach, napr. v pečenných, mezenterických, obličkových alebo sietnicových žilách a tepnách.

### Rizikové faktory vzniku VTE

Riziko vzniku venózných tromboembolických komplikácií u používateľiek CHC sa môže značne zvýšiť v prípade ženy s ďalšími rizikovými faktormi, najmä ak má viacero rizikových faktorov (pozri tabuľku).

DAYLETTE je kontraindikovaná, ak má žena viacero rizikových faktorov, ktoré ju vystavujú vysokému riziku vzniku venóznej trombózy (pozri časť 4.3). Ak má žena viac ako jeden rizikový faktor, zvýšenie rizika môže byť väčšie než súčet jednotlivých faktorov – v takomto prípade sa má zvážiť jej celkové riziko výskytu VTE. Ak sa pomer prínosov a rizík považuje za negatívny, CHC sa nemá predpisovať (pozri časť 4.3).

### **Tabuľka: Rizikové faktory pre vznik VTE**

Rizikový faktor	Komentár
Obezita (index telesnej hmotnosti nad 30 kg/m <sup>2</sup> )	Riziko sa výrazne zvyšuje so zvyšovaním BMI. Obzvlášť dôležité je to zvážiť, ak sú prítomné aj ďalšie rizikové faktory.
Dlhodobá imobilizácia, závažný chirurgický zákrok, akýkoľvek chirurgický zákrok na nohách alebo panve, neurochirurgický zákrok alebo závažný úraz.	V týchto prípadoch sa odporúča prerušiť používanie náplasti/tablety/krúžku (v prípade plánovaného chirurgického zákroku najmenej štyri týždne pred zákrokom) a pokračovať v ňom najskôr dva týždne po úplnom obnovení pohyblivosti. Má sa používať iný spôsob antikoncepcie, aby sa zabránilo neželanej gravidite.
Poznámka: dočasná imobilizácia vrátane cestovania leteckou dopravou trvajúcou >4 hodiny môže byť tiež rizikovým faktorom pre vznik VTE, najmä u žien s ďalšími rizikovými	Ak sa používanie DAYLETTE nepreruší včas, má sa zvážiť antitrombotická liečba.

faktormi.	
Pozitívna rodinná anamnéza (akýkoľvek výskyt venózne tromboembólie u súrodenca alebo rodiča, najmä v relatívne skorom veku, napr. do 50 rokov).	Ak existuje podozrenie na dedičnú predispozíciu, žena sa má pred rozhodnutím o používaní ktorejkoľvek CHC poradiť s odborným lekárom.
Iné zdravotné stavy spojené s VTE	Rakovina, systémový lupus erythematosus, hemolyticko-uremický syndróm, chronické zápalové ochorenie čriev (Crohnova choroba alebo ulcerózna kolitída) a kosáčikovitá anémia
Zvyšujúci sa vek	Najmä nad 35 rokov

Neexistuje žiadna zhoda ohľadom možnej úlohy krčových žíl a povrchovej tromboflebitídy pri vzniku alebo progresii venózne trombozy.

Musí sa zväžiť zvýšené riziko vzniku tromboembólie počas gravidity a najmä počas 6-týždňového obdobia šestonedelia (informácie o „Fertilite, gravidite a laktácii“, pozri časť 4.6).

### **Príznaky VTE (trombóza hĺbkových žíl a pľúcna embólia)**

Žena má byť poučená, aby v prípade príznakov vyhľadala okamžitú lekársku pomoc a informovala zdravotníckeho pracovníka, že používa CHC.

Príznaky trombozy hĺbkových žíl (DVT) môžu zahŕňať:

- jednostranný opuch nohy a/alebo chodidla alebo pozdĺž žily v nohe,
- bolesť alebo citlivosť v nohe, ktorú možno pociťovať iba v stoji alebo pri chôdzi,
- zvýšené teplo v postihnutej nohe, sčervenanie alebo zmena sfarbenia pokožky na nohe.

Príznaky pľúcnej embólie (PE) môžu zahŕňať:

- náhly nástup nevysvetliteľnej dýchavičnosti alebo rýchleho dýchania,
- náhly kašeľ, ktorý môže súvisieť s hemoptýzou,
- ostrú bolesť v hrudníku,
- závažný pocit točenia hlavy alebo závrat,
- rýchly alebo nepravidelný srdcový rytmus.

Niektoré z týchto príznakov (napr. „dýchavičnosť“, „kašeľ“) sú nešpecifické a môžu byť nesprávne interpretované ako častejšie alebo menej závažné udalosti (napr. infekcie dýchacích ciest).

Medzi ďalšie prejavy vaskulárnej oklúzie môžu patriť: náhla bolesť, opuch a mierne zmodranie niektoej končatiny.

Ak dôjde k oklúzii v oku, medzi symptómy môžu patriť bezbolestné rozmazané videnie, ktoré môže postupne prechádzať až do straty zraku. Niekedy môže dôjsť k strate zraku takmer okamžite.

### **Riziko vzniku arteriálnej tromboembólie (ATE)**

Epidemiologické štúdie spájajú používanie CHC so zvýšeným rizikom vzniku arteriálnej tromboembólie (infarkt myokardu) alebo cievnej mozgovej udalosti (napr. prechodný ischemický záchvat, cievna mozgová príhoda). Arteriálne tromboembolické udalosti sa môžu končiť smrťou.

### **Rizikové faktory pre vznik ATE**

Riziko vzniku arteriálnych tromboembolických komplikácií alebo cerebrovaskulárnej udalosti u používateľiek CHC sa zvyšuje u žien s rizikovými faktormi (pozri tabuľku). DAYLETTE je kontraindikovaná, ak má žena jeden závažný alebo viacero rizikových faktorov vzniku ATE, ktoré ju vystavujú vysokému riziku vzniku arteriálnej trombozy (pozri časť 4.3). Ak má žena viac než jeden rizikový faktor, zvýšenie rizika môže byť väčšie než súčet jednotlivých faktorov – v takomto prípade sa má zväžiť jej celkové riziko. Ak sa pomer prínosov a rizík považuje za negatívny, CHC sa nemá predpisovať (pozri časť 4.3).

**Tabuľka: Rizikové faktory vzniku ATE**

<b>Rizikový faktor</b>	<b>Komentár</b>
Zvyšujúci sa vek	Najmä nad 35 rokov
Fajčenie	Ženám sa má odporučiť, aby nefajčili, ak chcú používať CHC. Ženám vo veku nad 35 rokov, ktoré pokračujú vo fajčení, sa má dôrazne odporučiť, aby používali iný spôsob antikoncepcie.
Hypertenzia	
Obezita (index telesnej hmotnosti nad 30 kg/m <sup>2</sup> ).	Riziko sa výrazne zvyšuje so zvyšovaním BMI. To je dôležité najmä u žien s ďalšími rizikovými faktormi.
Pozitívna rodinná anamnéza (akýkoľvek výskyt arteriálnej tromboembólie u súrodenca alebo rodiča, najmä v relatívne mladom veku, napr. do 50 rokov).	Ak existuje podozrenie na dedičnú predispozíciu, ženu musí pred rozhodnutím o používaní ľubovoľnej CHC vyšetriť odborný lekár.
Migréna	Zvýšenie frekvencie alebo závažnosti migrény v priebehu používania CHC (čo môžu byť skoré príznaky cievnej mozgovej príhody) môže byť dôvodom na okamžité prerušenie používania lieku.
Ďalšie zdravotné stavy spojené s nežiaducimi vaskulárnymi udalosťami.	Diabetes mellitus, hyperhomocysteinémia, ochorenie srdcových chlopní a atriálna fibrilácia, dyslipoproteínémia a systémový lupus erythematosus.

**Príznaky ATE**

V prípade príznakov sa má žene odporučiť, aby bezodkladne vyhľadala lekársku pomoc a informovala zdravotníckeho pracovníka, že používa CHC.

Príznaky cievnej mozgovej príhody môžu zahŕňať:

- náhla strata citlivosti alebo slabosť tváre, ruky alebo nohy, najmä na jednej strane tela,
- náhle problémy s chôdzou, závrat, strata rovnováhy alebo koordinácie,
- náhla zmätenosť, problémy s rečou alebo jej porozumením,
- náhle problémy so zrakom u jedného alebo oboch očí,
- náhla, závažná alebo dlhodobá bolesť hlavy bez známej príčiny,
- strata vedomia alebo mdloba so záchvatom alebo bez neho.

Dočasné príznaky naznačujú, že udalosťou je prechodný ischemický záchvat (TIA).

Príznaky infarktu myokardu (MI) môžu zahŕňať:

- bolesť, nepohodlie, tlak, ťažoba, pocit stláčania alebo plnosti v hrudi, ruke alebo pod hrudnou kosťou,
- nepohodlie vyžarujúce do chrbta, čeľuste, hrdla, ruky, žalúdka,
- pocit plnosti, zažívacích problémov alebo dusenia sa,
- potenie, nevoľnosť, vracanie alebo závrat,
- extrémna slabosť, úzkosť alebo dýchavičnosť,
- rýchly alebo nepravidelný srdcový rytmus.

- **Nádory**

V niektorých epidemiologických štúdiách sa hlásilo zvýšené riziko rakoviny krčka maternice u dlhodobých užívateľiek COC (> 5 rokov), pretrváva však rozdielnosť názorov na to, do akej miery sa dajú tieto nálezy pripísať následkom sexuálneho správania a iným faktorom, ako je ľudský papiloma vírus (HPV).

Metaanalýza 54 epidemiologických štúdií uvádza, že sa mierne zvýšilo relatívne riziko (RR = 1,24) diagnostikovania rakoviny prsníka u žien, ktoré užívajú COC. Zvýšené riziko postupne klesá v priebehu 10 rokov po ukončení užívania COC. Pretože výskyt rakoviny prsníka je u žien do 40



rokov zriedkavý, zvýšený počet prípadov diagnostikovanej rakoviny prsníka u žien, ktoré užívajú alebo nedávno užívali COC je v pomere k celkovému riziku rakoviny prsníka malý. Kauzalitu tieto štúdie nedokazujú. Pozorované zvýšenie rizika môže byť zapríčinené skoršou diagnózou rakoviny prsníka u užívateľiek COC, biologickými účinkami COC alebo ich kombináciou. Rakovina prsníka diagnostikovaná u žien, ktoré niekedy COC užívali, býva klinicky menej rozvinutá ako u žien, ktoré COC neužívali nikdy.

V zriedkavých prípadoch sa u žien užívajúcich COC hlásili benígne nádory pečene a ešte zriedkavejšie malígne nádory pečene. V ojedinelých prípadoch viedli tieto nádory k život ohrozujúcemu intraabdominálnemu krvácaniu. V prípade výskytu silných bolestí v nadbruší, zväčšenia pečene alebo prejavov intraabdominálneho krvácania u žien užívajúcich COC sa v diferenciálnej diagnóze má uvažovať o nádore pečene.

Pri použití COC s vyššími dávkami (50 µg etinylestradiolu) je riziko rakoviny endometria a vaječníkov znížené. Či sa to vzťahuje aj na COC s nízkymi dávkami, je treba potvrdiť.

- Ostatné stavy

Depresívna nálada a depresia sú známe nežiaduce účinky, ktoré sa vyskytujú pri používaní hormonálnej antikoncepcie (pozri časť 4.8). Depresia môže byť závažná a je všeobecne známym rizikovým faktorom pre samovražedné správanie a samovraždu. Ženám je potrebné odporučiť, aby v prípade výskytu zmien nálady a príznakov depresie kontaktovali svojho lekára, vrátane prípadov, kedy sa tieto príznaky objavia krátko po začatí liečby.

Gestagénová zložka tohto lieku je antagonist aldosterónu s kálium šetriacimi vlastnosťami. Vo väčšine prípadov sa nepredpokladá zvýšenie koncentrácií draslíka. V klinickej štúdií sa však v priebehu užívania drospirenonu u niektorých pacientok s miernym alebo stredne závažným poškodením funkcie obličiek a súčasne užívajúcich lieky šetriace draslík koncentrácie draslíka v sére mierne, ale nevýznamne zvýšili. U pacientok s obličkovou nedostatočnosťou a hodnotami draslíka v sére pred liečbou v hornom referenčnom rozmedzí, a najmä pri súbežnom podávaní liekov šetriacich draslík, sa preto počas prvého liečebného cyklu odporúča sledovať sérové hodnoty draslíka. Pozri tiež časť 4.5.

U žien s hypertriglyceridémiou alebo ktoré majú toto ochorenie v rodinnej anamnéze sa v priebehu užívania COC môže zvýšiť riziko pankreatitídy.

Aj keď sa u mnohých žien užívajúcich COC zaznamenalo malé zvýšenie krvného tlaku, klinicky významný vzostup je zriedkavý. Iba v týchto zriedkavých prípadoch je odôvodnené okamžité vysadenie COC. Ak existujúca hypertenzia, konštantne zvýšené hodnoty krvného tlaku alebo signifikantne zvýšený krvný tlak neodpovedajú adekvátne v priebehu užívania COC na antihypertenznú liečbu, COC sa musí vysadiť. Ak sa uzná za vhodné, užívanie COC je možné obnoviť po dosiahnutí normotenzných hodnôt krvného tlaku antihypertenznou liečbou.

V súvislosti s graviditou a v súvislosti s užívaním COC sa vyskytli alebo zhoršili nasledovné stavy, ale potvrdenie súvislosti s COC je nepresvedčivé: žltacka a/alebo svrbenie súvisiace s cholestázou, žlčové kamene, porfýria, systémový lupus erythematosus, hemolyticko-uremický syndróm, Sydenhamova chorea, herpes gestationis, strata sluchu súvisiaca s otosklerózou.

Exogénne estrogény môžu vyvolať alebo zhoršiť symptómy dedičného a získaného angioedému.

Prerušenie užívania COC môže byť nevyhnutné pri akútnych a chronických poruchách pečenejých funkcií až do času, kým sa markery pečenejých funkcií vrátia na referenčné hodnoty. Recidíva cholestatickej žltacky a/alebo s cholestázou spojeného pruritu, ktoré sa predtým objavili v gravidite alebo počas predchádzajúceho užívania pohlavných steroidov, vyžadujú prerušenie užívania COC.

Napriek tomu, že COC môžu mať vplyv na periférnu inzulínovú rezistenciu a na glukózovú toleranciu, neexistuje dôkaz potreby meniť terapeutický režim u diabetičiek, užívajúcich nízkodávkové COC

(s obsahom etinylestradiolu < 0,05 mg). Diabetičky musia však byť starostlivo sledované, najmä na začiatku užívania COC.

Počas užívania COC sa vyskytlo zhoršenie endogénnej depresie, epilepsie, Crohnovej choroby a ulceróznej kolitídy.

Niekedy sa môže objaviť chloazma, najmä u žien, ktoré majú v anamnéze chloasma gravidarum. Ženy so sklonom ku chloazme sa majú počas užívania COC vyhýbať expozícii slnečnému alebo ultrafialovému žiareniu.

### **Lekárske vyšetrenia/konzultácie**

Pred začatím užívania alebo opätovným nasadením DAYLETTE sa má vyšetriť kompletná zdravotná anamnéza (vrátane rodinnej anamnézy) a musí sa vylúčiť gravidita. Má sa zmerať krvný tlak a vykonať zdravotná prehliadka na základe kontraindikácií (pozri časť 4.3) a upozornení (pozri časť 4.4). Je dôležité ženu upozorniť na informácie o venóznej a arteriálnej trombóze vrátane rizika užívania DAYLETTE v porovnaní s inými CHC, o príznakoch VTE a ATE, o známych rizikových faktoroch a o tom, čo robiť v prípade podozrenia na trombózu.

Žena má byť tiež poučená, aby si pozorne prečítala písomnú informáciu pre používateľku a dodržiavala odporúčania uvedené v nej. Frekvencia a druh vyšetrení sa majú robiť na základe stanovených postupov a majú sa prispôbiť individuálnym potrebám ženy.

Ženy majú byť upozornené, že hormonálna antikoncepcia nechráni pred infekciami vírusom HIV (AIDS) ani inými ochoreniami prenášanými pohlavným stykom.

### **Znížená účinnosť**

Účinnosť COC sa môže znížiť napr. ak sa vynechajú aktívne tablety (pozri časť 4.2), v prípade gastrointestinálnych ťažkostí počas užívania aktívnych tabliet (pozri časť 4.2) alebo ak sa súbežne užívajú ďalšie lieky (pozri časť 4.5).

### **Znížená kontrola cyklu**

Pri užívaní ktoréhokoľvek COC sa môže objaviť nepravidelné krvácanie (špinenie alebo medzimenštruačné krvácanie), predovšetkým počas prvých mesiacov užívania. Z tohto dôvodu má posúdenie nepravidelného krvácania zmysel až po adaptačnom intervale približne troch cyklov.

Ak nepravidelné krvácanie pokračuje alebo sa objaví po období pravidelných cyklov, má sa zvážiť možnosť nehormonálnej príčiny a indikované sú zodpovedajúce diagnostické kroky na vylúčenie malignity alebo gravidity. Môžu zahŕňať aj kyretáž.

U niektorých žien nemusí dôjsť počas fázy užívania placebo tabliet ku krvácaniu z vysadenia. Ak sa COC užíva podľa pokynov popísaných v časti 4.2, je nepravdepodobné, že je žena gravidná. Ak sa však COC neužívalo pred prvým vynechaným krvácaním podľa týchto pokynov alebo ak nedošlo ku krvácaniu z vysadenia dvakrát, musí sa pred ďalším užívaním COC vylúčiť gravidita.

### **Pomocné látky**

Aktívne filmom obalené tablety obsahujú 48,53 mg monohydrátu laktózy a neaktívne tablety obsahujú 37,26 mg laktózy v každej filmom obalenej tablete. Pacientky so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Aktívne filmom obalené tablety obsahujú 0,07 mg sójového lecitínu v jednej tablete. Tento liek sa nesmie podávať pacientkam s alergiou na arašidy alebo sóju.

Placebo filmom obalené tablety obsahujú farbivo oranžová žltá "Sunset yellow FCF" (E110), ktoré môže spôsobiť alergickú reakciu.

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

Poznámka: Na identifikovanie potenciálnych interakcií, sa majú zohľadniť odborné informácie o súbežne užívaných liekoch.

#### Farmakodynamické interakcie

Počas klinických skúšaní s pacientkami liečenými na infekcie vírusom hepatitídy C (HCV) liekmi, ktoré obsahujú ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir s ribavirínom alebo bez ribavirínu, zvýšenie transamináz (ALT) vyššie ako 5-násobok hornej hranice normy (ULN) sa vyskytlo signifikantne častejšie u žien užívajúcich lieky obsahujúce etinylestradiol, ako je kombinovaná hormonálna antikoncepcia (CHC). Okrem toho, aj u pacientok liečených glekaprevirom/pibrentasvirom alebo sofosbuvírom/velpatasvirom/voxilaprevirom sa pozorovalo zvýšenie ALT u žien užívajúcich lieky obsahujúce etinylestradiol, ako sú CHC (pozri časť 4.3). Používateľky DAYLETTE preto musia prejsť na alternatívnu metódu antikoncepcie (napr. antikoncepciu obsahujúcu iba progestagén alebo nehormonálnu metódu) pred začiatkom liečby týmito kombinovanými liekovými režimami. V užívaní DAYLETTE sa môže pokračovať o 2 týždne po skončení liečby týmito kombinovanými liekovými režimami.

#### Farmakokinetické interakcie

- Účinky ďalších liekov na DAYLETTE

Interakcie sa môžu vyskytnúť s liečivami, ktoré indukujú mikrozomálne enzýmy, čo môže viesť k zvýšenému klírensu pohlavných hormónov a spôsobiť medzimenštruačné krvácanie a/alebo zlyhanie antikoncepcnej ochrany.

#### Manažment

Indukcia enzýmov sa môže pozorovať už po niekoľkých dňoch liečby. Maximálna indukcia enzýmov je zvyčajne dosiahnutá do niekoľkých týždňov. Počas približne 4 týždňov od ukončenia liečby liekom môže enzýmová indukcia pretrvávajúť.

#### Krátkodobá liečba

Ženy užívajúce liečivá indukujúce enzýmy majú dočasne okrem COC používať navyše bariérovú alebo inú metódu antikoncepcnej ochrany. Bariérová metóda sa musí používať počas celého obdobia súbežnej liečby a počas 28 dní od jej ukončenia. Ak súbežné podávanie lieku trvá aj po využití aktívnych tabliet z blistra COC, neaktívne placebo tablety sa musia odstrániť a hneď sa má začať užívanie aktívnych tabliet z ďalšieho balenia COC.

#### Dlhodobá liečba

Ženám, dlhodobo liečeným liečivami indukujúcimi hepatálne enzýmy, sa odporúča iná, spoľahlivá nehormonálna metóda antikoncepcie.

V literatúre boli popísané nasledujúce interakcie.

#### Látky, ktoré zvyšujú klírens COC (účinnosť COC znížená indukciou enzýmov) napr.:

Barbituráty, bosentan, karbamazepín, fenytoín, primidón, rifampicín a liečivá určené na liečbu HIV ako ritonavir, nevirapín a efavirenz, a pravdepodobne aj felbamát, grizeofulvín, oxkarbazepín, topiramát a produkty obsahujúce rastlinný prípravok ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*).

#### Látky s premenlivým vplyvom na klírens COC:

Mnoho kombinácií inhibítorov HIV proteáz a nukleozidových inhibítorov reverznej transkriptázy, vrátane kombinácií s HCV inhibítormi, môže v prípade súbežného podávania s COC zvyšovať alebo znižovať plazmatické koncentrácie estrogénu alebo gestagénov. Celkový účinok týchto zmien môže byť v niektorých prípadoch klinicky významný.

Z toho dôvodu je nevyhnutné oboznámiť sa s preskripčnými informáciami súbežne podávaného HIV/HCV lieku, aby sa identifikovali možné interakcie a akékoľvek súvisiace odporúčania. V prípade

pochybností má žena liečená inhibítormi proteáz alebo nenukleozidovými inhibítormi reverznej transkriptázy používať dodatočnú bariérovú metódu antikoncepcnej ochrany.

*Látky, ktoré znižujú klírens COC (inhibítory enzýmov):*

Klinický význam možných interakcií s inhibítormi enzýmov zostáva nejasný.

Súbežné podávanie silných inhibítorov enzýmu CYP3A4 môže zvyšovať plazmatické koncentrácie estrogénu alebo progestínu alebo oboch.

V štúdií s opakovaným podávaním kombinácie drospirenonu (3 mg/deň) a etinylestradiolu (0,02 mg/deň) zvýšilo súbežné podávanie silného inhibítora CYP3A4 ketokonazolu počas 10 dní AUC<sub>(0-24 hod)</sub> drospirenonu 2,7-násobne a etinylestradiolu 1,4-násobne.

V prípade etorikoxibu pri dávkach 60 až 120 mg/deň bolo pri súbežnom užívaní s COC obsahujúcou 35 mikrogramov etinylestradiolu preukázané 1,4- až 1,6-násobné zvýšenie plazmatickej koncentrácie etinylestradiolu.

- Účinok DAYLETTE na iné lieky

COC môžu ovplyvňovať metabolizmus niektorých iných liečiv. Teda môžu ich koncentrácie v plazme a tkanivách buď zvyšovať (napr. cyklosporín) alebo znižovať (napr. lamotrigín).

Vychádzajúc zo štúdií interakcií *in vivo* s dobrovoľníkmi užívajúcimi omeprazol, simvastatín alebo midazolam ako označené substráty, klinicky relevantná interakcia drospirenonu v 3 mg dávkach s metabolizmom iných liečiv sprostredkovaným cytochrómom P450 nie je pravdepodobná.

Klinické údaje naznačujú, že etinylestradiol inhibuje klírens substrátov CYP1A2, čo vedie k slabému (napr. pri teofylíne) alebo strednému (napr. pri tizanidíne) zvýšeniu ich plazmatických koncentrácií.

- Iné formy interakcie

U pacientok, ktoré nemajú obličkovú nedostatočnosť, súbežné užívanie drospirenonu a inhibítorov ACE alebo nesteroidných antiflogistík (NSAID) nepreukázalo významný vplyv na hladinu draslíka v sére. Súbežné užívanie DAYLETTE s antagonistami aldosterónu alebo kálium šetriacimi diuretikami sa však neštudovalo. V tomto prípade sa má koncentrácia draslíka v sére stanovovať počas prvého liečebného cyklu. Pozri tiež časť 4.4.

- Laboratórne vyšetrenia

Užívanie kontraceptívnych steroidov môže ovplyvniť výsledky niektorých laboratórných testov, vrátane biochemických parametrov pečeneových, tyreoidálnych, adrenálnych a renálnych funkcií, plazmatických koncentrácií (väzbových) proteínov napr. globulínu viažuceho kortikosteroidy a lipidových/lipoproteínových frakcií, parametrov metabolizmu sacharidov a parametrov koagulácie a fibrinolýzy. Zmeny zvyčajne zostávajú v rozmedzí referenčných laboratórných hodnôt. Svojím miernym antimineralkortikoidným pôsobením drospirenon zapríčiňuje zvýšenie aktivity renínu v plazme a aldosterónu v plazme.

## 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

### Gravidita

DAYLETTE nie je indikovaná počas gravidity.

Ak v priebehu užívania DAYLETTE dôjde ku gravidite, liek sa má okamžite vysadiť. Rozsiahle epidemiologické štúdie neodhalili zvýšené riziko vrodených chýb u detí narodených ženám, ktoré užívali COC pred otehotnením, ani teratogénny vplyv COC nedopatrením užívaných počas gravidity.

Štúdie na zvieratách preukázali nežiaduce účinky počas gravidity a laktácie (pozri časť 5.3). Nežiaduce účinky v dôsledku hormonálneho účinku liečiv sa na základe výsledkov týchto štúdií na zvieratách nedajú vylúčiť. Celkové skúsenosti s použitím COC počas gravidity však neposkytujú dôkazy o konkrétnom nežiaducom pôsobení na ľudí.

Dostupné údaje ohľadom užívania drospirenónu/etinylestradiolu počas gravidity sú príliš obmedzené na pripustenie záverov týkajúcich sa negatívneho pôsobenia drospirenónu/etinylestradiolu na graviditu, na zdravie plodu alebo novorodenca. V súčasnosti nie sú dostupné žiadne významné epidemiologické údaje.

Pri opätovnom začatí užívania DAYLETTE treba vziať do úvahy zvýšené riziko VTE v období po pôrode. (pozri časti 4.2. a 4.4.)

#### Dojčenie

COC môžu ovplyvniť laktáciu, pretože môžu znižovať množstvo a meniť zloženie materského mlieka. Z tohto dôvodu sa užívanie COC vo všeobecnosti neodporúča, až kým matka úplne neprestane dieťa dojčiť. V priebehu užívania COC sa do materského mlieka môžu vylučovať malé množstvá kontraceptívnych steroidov a/alebo ich metabolitov. Tieto množstvá môžu mať vplyv na dieťa.

#### Fertilita

DAYLETTE je indikovaná na prevenciu gravidity. Pre informáciu k návratu fertility pozrite časť 5.1.

### 4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. U žien užívajúcich COC sa nepozorovali žiadne vplyvy na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

### 4.8 Nežiaduce účinky

Závažné nežiaduce účinky u užívateľiek COC, pozri časť 4.4.

V priebehu užívania drospirenónu a etinylestradiolu sa hlásili nasledovné nežiaduce liekové reakcie:

Nižšie uvedená tabuľka uvádza nežiaduce reakcie podľa MedDRA triedy orgánových systémov (MedDRA SOCs). Frekvencie výskytu vychádzajú z klinických skúšaní. Na opis určitej reakcie je použitý najvhodnejší termín MedDRA, jeho synonymá a príbuzné stavy.

Trieda orgánového systému (MedDRA)	Frekvencia nežiaducich účinkov			
	Časté ( $\geq 1/100$ až $< 1/10$ )	Menej časté ( $\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$ )	Zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$ )	Neznáme (nemožno odhadnúť z dostupných údajov)
Infekcie a nákazy			kandidóza	
Poruchy krvi a lymfatického systému			anémia trombocytémia	
Poruchy imunitného systému			alergické reakcie	hypersenzitivita, exacerbácia príznakov dedičného a získaného angioedému
Poruchy endokrinného systému			poruchy endokrinného systému	
Poruchy metabolizmu a výživy			zvýšená chuť do jedla anorexia hyperkaliémia hyponatriémia	

Trieda orgánového systému (MedDRA)	Frekvencia nežiaducich účinkov			
	Časté (≥1/100 až <1/10)	Menej časté (≥1/1 000 až <1/100)	Zriedkavé (≥1/10 000 až <1/1 000)	Neznáme (nemožno odhadnúť z dostupných údajov)
Psychické poruchy	emocionálna labilita	depresia nervozita somnia	anorgazmia insomnia	
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy	závrat parestézia	vertigo tremor	
Poruchy oka			konjunktivitída suché oči poruchy videnia	
Poruchy srdca a srdcovej činnosti			tachykardia	
Poruchy ciev		migréna, kŕčové žily hypertenzia	venózna tromboembólia (VTE), arteriálna tromboembólia (ATE), flebitída cievne poruchy, epistaxa, synkopa	
Poruchy gastrointestinálneho traktu	nauzea	bolesť brucha vracanie dyspepsia flatulencia gastritída hnačka	zväčšené brucho gastrointestinálna porucha pocit plnosti v gastrointestinálnom trakte hiátová hernia orálna kandidóza zápcha sucho v ústach	
Poruchy pečene a žlčových ciest			bolesť žlčníka a žlčododov cholecystitída	
Poruchy kože a podkožného tkaniva		akné pruritus vyrážka	chloazma ekzém alopécia akneiformná dermatitída suchá koža erythema nodosum hypertrichóza poruchy kože kožné strie kontaktná dermatitída fotosenzitívna dermatitída kožné uzlíky	multiformný erytém

Trieda orgánového systému (MedDRA)	Frekvencia nežiaducich účinkov			
	Časté (≥1/100 až <1/10)	Menej časté (≥1/1 000 až <1/100)	Zriedkavé (≥1/10 000 až <1/1 000)	Neznáme (nemožno odhadnúť z dostupných údajov)
<b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b>		bolesť chrbta bolesť končatín svalové kŕče		
<b>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</b>	bolesť prsníkov metrorágia* amenorea	vaginálna kandidóza bolesť v panve zväčšenie prsníkov fibrocystové prsníky krvácanie z maternice/pošvy* výtok z pohlavných orgánov návaly horúčavy vaginitída menštruačné poruchy dysmenorea hypomenorea menorágia suchosť v pošve podozrivý Papov test znížené libido	dyspareunia vulvovaginitída krvácanie po pohlavnom styku krvácanie z vysadenia cysty v prsníkoch hyperplázia prsníkov neoplazmy prsníkov polypy v krčku maternice atrofia endometria ovariálne cysty zväčšenie maternice	
<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>		asténia zvýšené potenie edém (generalizovaný edém, periférny edém, edém tváre)	nevoľnosť	
<b>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</b>		prírastok telesnej hmotnosti	úbytok telesnej hmotnosti	

\* nepravidelnosti krvácania zvyčajne vymiznú pokračovaním liečby

#### Popis vybraných nežiaducich reakcií

U žien používajúcich CHC sa pozorovalo zvýšené riziko vzniku arteriálnych a venózných trombotických a tromboembolických udalostí vrátane infarktu myokardu, cievnej mozgovej príhody, prechodných ischemických záchvatov, venóznej trombózy a pľúcnej embólie, ktoré sú podrobnejšie uvedené v časti 4.4.

Nasledovné závažné nežiaduce udalosti, ktoré sa hlásili u žien užívajúcich COC, sú analyzované v časti 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní:

- Venózne tromboembolické poruchy;
- Arteriálne tromboembolické poruchy;
- Hypertenzia;
- Nádory pečene;

- Výskyt alebo zhoršenie stavov, u ktorých súvislosť s užívaním COC nie je presvedčivá: Crohnova choroba, ulcerózna kolitída, epilepsia, maternicové myómy, porfýria, systémový lupus erythematosus, herpes gestationis, Sydenhamova chorea, hemolyticko-uremický syndróm, cholestatická žltáčka;
- Chloazma;
- Akútne alebo chronické poruchy funkcie pečene si môžu vyžadovať prerušenie užívania COC, až kým sa markery funkcie pečene nevrátia na referenčné hodnoty,
- Exogénne estrogény môžu vyvolať alebo zhoršiť symptómy dedičného a získaného angioedému.

U užívateľiek COC je veľmi mierne zvýšená frekvencia diagnózy rakoviny prsníka. Pretože výskyt rakoviny prsníka je u žien do 40 rokov zriedkavý, zvýšený počet diagnostikovanej rakoviny prsníka je v pomere k celkovému riziku rakoviny prsníka malý. Kauzalita s užívaním COC nie je známa. Ďalšie informácie pozri v častiach 4.3 a 4.4.

#### *Interakcie*

Interakcie perorálnej antikoncepcie s inými liečivami (induktory enzýmov) môžu spôsobiť medzimenštruačné krvácanie a/alebo zlyhanie antikoncepcnej ochrany (pozri časť 4.5).

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

## **4.9 Predávkovanie**

S predávkovaním DAYLETTE nie sú doteraz skúsenosti. Na základe celkových skúseností s kombinovanými perorálnymi kontraceptívami sa môžu v prípade užívania nadmerného množstva aktívnych tabliet vyskytnúť tieto príznaky: nauzea, vracanie a krvácanie z vysadenia. Krvácanie z vysadenia sa môže dokonca vyskytnúť u dievčat pred menarché, ak náhodne užijú tento liek. Antidotá neexistujú a ďalšia liečba má byť symptomatická.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Pohlavné hormóny a modulátory genitálneho systému; Gestagény a estrogény, fixné kombinácie  
ATC kód: G03AA12

Pearlov index zlyhania metódy: 0,41 (95% horný obojstranný limit spoľahlivosti: 0,85)  
Celkový Pearlov index (zlyhanie metódy + zlyhanie pacienta): 0,80 (95% horný obojstranný limit spoľahlivosti: 1,30)

#### Mechanizmus účinku

Antikoncepcný účinok DAYLETTE je založený na spolupôsobení rôznych faktorov, z ktorých najdôležitejšie sú inhibícia ovulácie a zmeny endometria.

V štúdiu inhibície ovulácie počas 3 cyklov, ktorá porovnávala drospirenón 3 mg/etinylestradiol 0,02 mg v 24-dňovom režime a 21-dňovom režime, bol 24-dňový režim spájaný s väčšou supresiou vývoja folikulu. Po zámerne zavedených chybách v dávkovaní počas tretieho cyklu liečby vykázalo ovariálnu aktivitu väčšie množstvo žien z 21-dňového režimu, vrátane únikových ovulácií v porovnaní so ženami dodržiavajúcimi 24-dňový režim. Ovariálna aktivita sa vrátila k hodnotám pred liečbou počas cyklu po liečbe u 91,8 % žien, ktoré dodržiavali 24-dňový režim.



DAYLETTE je kombinované perorálne kontraceptívum obsahujúce etinylestradiol a gestagén drospirenón. V terapeutickom dávkovaní má drospirenón tiež antiandrogénne a mierne antimineralkortikoidné vlastnosti. Nemá estrogénny, glukokortikoidný ani antiglukokortikoidný účinok. Na základe toho je farmakologický profil drospirenónu veľmi podobný prirodzenému hormónu progesterónu.

Klinické štúdie naznačujú, že mierne antimineralkortikoidné vlastnosti drospirenónu/etinylestradiolu vedú k miernemu antimineralkortikoidnému pôsobeniu.

Na posúdenie účinnosti a bezpečnosti drospirenónu a etinylestradiolu u žien so stredne ťažkým acne vulgaris sa vykonali dve multicentrické, dvojito zaslepené, randomizované, placebom kontrolované štúdie.

Po šiestich mesiacoch liečby drospirenónom/etinylestradiolom v porovnaní s placebom preukázali štatisticky významne väčšie zníženie o 15,6 % (49,3 % verus 33,7 %) u zápalových lézií, 18,5 % (40,6% verus 22,1 %) u nezápalových lézií a 16,5 % (44,6 % verus 28,1 %) u celkového počtu lézií. Okrem toho vyššie percento jedincov 11,8 % (18,6 % verus 6,8 %) malo hodnotenie pleti „čistá“ alebo „takmer čistá“ podľa škály ISGA (Investigator's Static Global Assessment).

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### *Drospirenón*

#### Absorpcia

Drospirenón sa po perorálnom podaní rýchlo a takmer úplne absorbuje. Maximálne koncentrácie liečiva v sére okolo 38 ng/ml sa dosiahnu asi za 1-2 hod. po jednorazovom podaní. Biologická dostupnosť je medzi 76 a 85%. Súbežné podanie potravy nemá na biologickú dostupnosť drospirenónu žiadny vplyv.

#### Distribúcia

Po perorálnom podaní sérové koncentrácie drospirenónu klesajú s terminálnym polčasom 31 h. Drospirenón sa viaže na sérový albumín a neviaže sa na globulín viažuci pohlavné hormóny (SHBG, sex hormone binding globulin) ani na globulín viažuci kortikoidy (CBG, corticoid binding globulin). Len 3 – 5 % z celkovej sérovej koncentrácie liečiva je vo forme voľného steroidu. Zvýšenie SHBG indukované etinylestradiolom neovplyvňuje väzbu drospirenónu na sérové proteíny. Priemerný zdanlivý distribučný objem drospirenónu je  $3,7 \pm 1,2$  l/kg.

#### Biotransformácia

Drospirenón sa po perorálnom podaní rozsiahlo metabolizuje. Hlavným metabolitom v plazme je kyslá forma drospirenónu, ktorá vzniká otvorením laktónového kruhu, a 4,5-dihydrodrospirenón-3-sulfát, vytvorený redukciou a následnou sulfatáciou. Drospirenón podlieha tiež oxidatívne metabolizmu katalyzovanému CYP3A4.

*In vitro* je drospirenón schopný slabo až stredne inhibovať enzýmy cytochrómu P450, ako sú CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 a CYP3A4.

#### Eliminácia

Metabolický klírens drospirenónu v sére je  $1,5 \pm 0,2$  ml/min/kg. Drospirenón sa vylučuje v nezmenenej forme len v stopových množstvách. Metabolity drospirenónu sa vylučujú stolicou a močom s vylučovacím koeficientom približne 1,2 až 1,4. Polčas vylúčenia metabolitov močom a stolicou je asi 40 h.

#### Rovnovážny stav

V priebehu liečebného cyklu sa maximálna rovnovážna koncentrácia drospirenónu v sére asi 70 ng/ml dosiahne po asi 8 dňoch liečby. V dôsledku pomeru terminálneho polčasu a dávkovacieho intervalu sa koncentrácie drospirenónu v sére zvýšia približne trojnásobne.

## Osobitné populácie

### *Účinok poruchy funkcie obličiek*

U žien s miernym poškodením funkcie obličiek (klírens kreatinínu CL<sub>Cr</sub> 50-80 ml/min) boli sérové koncentrácie drospirenonu v rovnovážnom stave porovnateľné s koncentraciami u žien s normálnou funkciou obličiek. Koncentrácie drospirenonu v sére boli v priemere o 37% vyššie u žien so stredne závažným poškodením funkcie obličiek (CL<sub>Cr</sub> 30-50 ml/min) v porovnaní s hladinami u žien s normálnou funkciou obličiek. Liečba drospirenonom bola dobre tolerovaná aj u žien s miernym až stredne závažným poškodením funkcie obličiek. Liečba drospirenonom nepreukázala žiadny klinicky významný vplyv na koncentráciu draslíka v sére.

### *Účinok poruchy funkcie pečene*

U dobrovoľníčok so stredne závažným poškodením funkcie pečene bol v štúdiu s jednorazovým podaním pozorovaný približne 50%-ný pokles v perorálnom klírense (CL/F) v porovnaní s dobrovoľníčkami s normálnou funkciou pečene. Pozorované zníženie klírnsu drospirenonu u dobrovoľníčok so stredne závažným poškodením funkcie pečene nevyústilo do žiadnych zjavných rozdielov koncentrácií sérového draslíka. Zvýšenie koncentrácií sérového draslíka nad hornú hranicu normálneho rozpätia nebolo pozorované dokonca ani u diabetičiek a pri súbežnej liečbe spironolaktómom (dva predispozičné faktory hyperkaliémie). To vedie k záveru, že drospirenon je u pacientok s miernym alebo stredne závažným poškodením funkcie pečene (Child-Pugh B) dobre tolerovaný.

### *Etnické skupiny*

Neboli pozorované klinicky významné rozdiely vo farmakokinetike drospirenonu alebo etinylestradiolu medzi Japonkami a ženami kaukazskej rasy.

### *Etinylestradiol*

#### Absorpcia

Perorálne podaný etinylestradiol sa absorbuje rýchlo a úplne. Vrchol plazmatickej koncentrácie, približne 33 pg/ml, sa dosiahne za 1-2 hodiny po jednorazovom perorálnom podaní. Absolútna biologická dostupnosť je v dôsledku presystémovej konjugácie a first-pass metabolizmu približne 60%. Súbežné prijímanie potravy znížilo biologickú dostupnosť etinylestradiolu u asi 25% skúmaných jedincov, zatiaľ čo u ostatných sa nepozorovala žiadna zmena.

#### Distribúcia

Sérové koncentrácie etinylestradiolu klesajú v dvoch fázach, terminálna dispozičná fáza je charakterizovaná polčasom približne 24 hodín. Etinylestradiol sa vysoko ale nešpecificky viaže na albumín v sére (približne 98,5%) a indukuje zvýšenie plazmatických koncentrácií SHBG a kortikoidy viažuceho globulínu (CBG). Zdanlivý distribučný objem bol stanovený na asi 5 l/kg.

#### Biotransformácia

Etinylestradiol podlieha významnému metabolizmu pri prvom prechode (first-pass) črevami a v pečeni. Etinylestradiol sa primárne metabolizuje aromatickou hydroxyláciou, pričom vzniká široká škála hydroxylovaných a metylovaných metabolitov, ktoré sa vyskytujú vo forme voľných metabolitov ako aj glukuronidových a sulfátových konjugátov. Metabolický klírens etinylestradiolu je približne 5 ml/min/kg.

*In vitro* je etinylestradiol reverzibilný inhibítor CYP2C19, CYP1A1 a CYP1A2, rovnako ako inhibítor na báze mechanizmu CYP3A4/5, CYP2C8 a CYP2J2.

#### Eliminácia

Etinylestradiol sa v nezmenenej forme nevyučuje vo významnom množstve. Metabolity etinylestradiolu sa vylučujú močom a žľou v pomere 4:6. Polčas vylučovania metabolitov je asi 1 deň.

### Rovnovážny stav

Rovnovážny stav sa dosiahne v druhej polovici liečebného cyklu a sérové koncentrácie etinylestradiolu sa zvýšia približne 2,0 až 2,3-násobne.

## **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Na laboratórnych zvieratách sa účinky drospirenonu a etinylestradiolu obmedzili na tie, ktoré sa spájajú so známym farmakologických pôsobením. Najmä štúdie reprodukčnej toxicity odhalili na zvieratách embryotoxické a fetotoxické účinky, ktoré sú považované za druhovo špecifické. Pri podaní dávok prekračujúcich dávky pri užívaní drospirenonu/etinylestradiolu sa pozorovalo pôsobenie na pohlavné diferencovanie na plodoch potkanov, ale nie u opíc.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### Jadro aktívnej tablety:

monohydrát laktózy  
kukuričný škrob  
predželatinovaný kukuričný škrob,  
štiepny kopolymér makrogolu poly(vinylalkoholu)  
stearát horečnatý

#### Obal aktívnej tablety:

poly(vinylalkohol)  
oxid titaničitý (E 171)  
mastenec  
makrogol 3350  
lecitín (sója)

#### Jadro placebo tablety:

mikrokryštalická celulóza  
laktóza  
predželatinovaný kukuričný škrob  
stearát horečnatý  
koloidný oxid kremičitý bezvodý

#### Obal placebo tablety:

poly(vinylalkohol)  
oxid titaničitý (E171)  
makrogol 3350  
mastenec  
indigokarmín (E132)  
chinolínová žltá (E104)  
čierny oxid železitý (E172)  
oranžová žltá FCF (E110)

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

2 roky

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C. Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

DAYLETTE 3 mg/0,02 mg filmom obalené tablety sú balené do bezfarebných transparentných PVC/PE/PVDC-hliníkových blistrových balení. Blistre sú balené v papierovej škatuľke s priloženou písomnou informáciou a v každej škatuľke je priložené puzdrové vrečko na uchovávanie a nálepka(y) s názvami dní v týždni.

Veľkosti balenia:

1x(24+4) filmom obalených tabliet

3x(24+4) filmom obalených tabliet

6x(24+4) filmom obalených tabliet

13x(24+4) filmom obalených tabliet

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Žiadne zvláštne požiadavky.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

17/0016/11-S

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 18. január 2011

Dátum posledného predĺženia registrácie: 2. februára 2017

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

03/2023