

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Lunytta

3 mg/0,02 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 3 mg drospirenónu a 0,02 mg etinylestradiolu.

Pomocná látka so známym účinkom

Každá filmom obalená tableta obsahuje 44 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Ružové, okrúhle filmom obalené tablety, s priemerom približne 5,7 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Perorálna antikoncepcia.

Pri rozhodovaní o predpísaní lieku Lunytta 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 Lunytty porovnateľné s inou kombinovanou hormonálnou antikoncepciou (Combined Hormonal Contraceptives, CHC) (pozri časti 4.3 a 4.4).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Ako užívať Lunytta

Tablety sa musia užívať každý deň približne v rovnakom čase, v poradí vyznačenom na blistrovom balení. Zapijú sa podľa potreby malým množstvom tekutiny.

Počas 21 po sebe nasledujúcich dní sa užíva 1 tableta denne. Každé ďalšie balenie sa začína užívať po 7-dňovom intervale bez užívania tabliet. Počas tohto intervalu zvyčajne dôjde ku krvácaniu z vysadenia, ktoré sa začne zvyčajne za 2 – 3 dni po užití poslednej tablety a nemusí sa skončiť pred začatím užívania tabliet z ďalšieho balenia.

Ako začať s užívaním Lunytty

- *Ak sa predtým hormonálna antikoncepcia nepoužívala (v predchádzajúcom mesiaci)*

Užívanie tabliet sa musí začať v prvý deň prirodzeného cyklu ženy (t. j. v prvý deň jej menštruačného krvácania).

- *Prechod z inej kombinovanej hormonálnej antikoncepcie (kombinovanej perorálnej antikoncepcie (combined oral contraceptive, COC), vaginálneho krúžku alebo transdermálnej náplasti)*

Žena má začať užívať Lunnyttu najlepšie v deň, ktorý nasleduje po poslednej aktívnej tablete (posledná tableta obsahujúca účinné látky) jej predchádzajúcej kombinovanej perorálnej antikoncepcie, najneskôr však v deň, ktorý nasleduje po zvyčajnom intervale bez užívania hormonálnych tabliet (interval bez užívania tabliet alebo interval užívania placebo tabliet) predchádzajúcej kombinovanej antikoncepcijnej metódy. V prípade používania vaginálneho krúžku alebo transdermálnej náplasti má žena začať užívať kombináciu etinylestradiolu a drospirenonu najlepšie v deň odstránenia, ale najneskôr v deň plánovanej ďalšej aplikácie.

- *Prechod z metódy výlučne na báze progestínu (tableta, injekcia, implantát obsahujúce len progestín) alebo z vnútromaternicového systému uvoľňujúceho progestín (progestogen-releasing intrauterine system, IUS)*

Z tablety obsahujúcej len progestín môže žena prejsť na užívanie Lunnytty kedykoľvek (z implantátu alebo vnútromaternicového systému v deň jeho odstránenia, z injekcie v deň, kedy sa má podať ďalšia injekcia), ale v každom z týchto prípadov jej treba odporučiť používanie aj bariérovej metódy počas prvých 7 dní užívania tabliet.

- *Užívanie po potrate v prvom trimestri*

Žena môže začať užívať COC okamžite. V tomto prípade nemusí používať ďalšie antikoncepčné prostriedky.

- *Užívanie po pôrode alebo potrate v druhom trimestri*

Žene treba odporučiť, aby začala COC užívať medzi 21. až 28. dňom po pôrode alebo po potrate v druhom trimestri. Keď začne COC užívať neskôr, má byť poučená, aby počas prvých 7 dní užívania tabliet používala aj bariérovú metódu. Ak však už predtým došlo k pohlavnému styku, má sa pred začatím užívania COC vylúčiť tehotenstvo alebo žena musí vyčkať na prvé menštruačné krvácanie.

Informácie o dojčiacich ženách pozri v časti 4.6.

Postup pri vynechaní tabliet

Ak sa užitie ktorejkoľvek tablety oneskorí o **menej ako 12 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 aktívnej tablety oneskorí o **viac ako 12 hodín**, antikoncepčná ochrana môže byť znížená. Postup pri vynechaní tabliet sa môže riadiť nasledujúcimi dvomi základnými pravidlami:

1. užívanie tabliet sa nikdy nesmie prerušiť na dobu dlhšiu ako 7 za sebou nasledujúcich dní,
2. na dosiahnutie dostatočnej supresie osi hypotalamus – hypofýza – ovária sa vyžaduje nepretržité 7-dňové užívanie tabliet.

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

- **1. týždeň**

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. Počas nasledujúcich 7 dní je navyše potrebné používať bariérovú metódu, akou je napr. kondóm. Ak došlo v predchádzajúcich 7 dňoch

k pohlavnému styku, má sa zväžiť možnosť gravidity. Čím viac tabliet sa vynechalo a čím viac sa vynechané tablety blížia k intervalu bez užívania tabliet, tým vyššie je riziko gravidity.

- **2. týždeň**

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. Ak žena užívala tablety počas 7 dní pred prvou vynechanou tabletou správne, ďalšie antikoncepčné opatrenia nie sú potrebné. Ak však vynechala viac ako 1 tabletu, má sa jej odporučiť použitie ďalšieho ochranného opatrenia počas 7 dní nasledujúcich po poslednej vynechanej tablete.

- **3. týždeň**

Vzhľadom na blížiaci sa 7-dňový interval bez užívania tabliet hrozí riziko zníženia spoľahlivosti antikoncepcie. Avšak upravením schémy užívania tabliet možno aj napriek tomu predísť zníženiu antikoncepcnej ochrany. Pri dodržaní niektorého z dvoch nasledujúcich postupov nie je potrebné používať ďalšie antikoncepčné opatrenia za predpokladu, že počas 7 dní pred vynechaním prvej tablety žena užíla všetky tablety správne. Ak to tak nie je, žena má postupovať podľa prvej z týchto dvoch možností a počas nasledujúcich 7 dní navyše má použiť ďalšie antikoncepčné opatrenia.

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. Nasledujúce blistrové balenie musí začať užívať okamžite po využívaní súčasného blistrového balenia, t. j. medzi baleniami nemá byť žiadna prestávka.

Krvácanie z vysadenia sa pred využívaním aktívnych tabliet z druhého balenia pravdepodobne nedostaví, ale počas užívania tabliet môže nastať špinenie alebo medzimenštruálne krvácanie.

2. Žene možno tiež poradiť, aby prerušila užívanie tabliet zo súčasného blistrového balenia, potom dodržala interval bez užívania tabliet trvajúci najviac 7 dní, vrátane dní, kedy sa tablety vynechali, a následne pokračovala užívaním ďalšieho blistrového balenia.

Ak žena vynechala tablety a v prvom normálnom intervale bez užívania tabliet sa krvácanie z vysadenia nedostavilo, má sa zväžiť možnosť gravidity.

Odporúčania v prípade gastrointestinálnych ťažkostí

V prípade závažných gastrointestinálnych ťažkostí (napr. vracania alebo hnačky) nemusí byť vstrebávanie úplné a musia sa použiť ďalšie antikoncepčné opatrenia. Ak počas 3 – 4 hodín po užití tablety dôjde k vracaniu, má sa čo najskôr užiť nová (náhradná) tableta. Ak je to možné, tableta sa má užiť do 12 hodín od zvyčajného času užívania tablety.

V prípade, že uplynulo viac ako 12 hodín, platí odporúčanie týkajúce sa vynechaných tabliet, uvedené v časti 4.2. „Postup pri vynechaní tabliet“. Ak žena nechce zmeniť zvyčajnú schému užívania tabliet, musí užiť dodatočnú tabletu (tablety) z ďalšieho blistrového balenia.

Ako posunúť krvácanie z vysadenia

Ak si žena želá oddialiť menštruáciu, má pokračovať v užívaní tabliet z ďalšieho blistrového balenia Lunetty bez intervalu bez užívania tabliet. Oddaľovať menštruáciu možno tak dlho, ako si žena želá, až do využívania tabliet druhého balenia. Počas tohto obdobia oddaľovania menštruácie sa u ženy môže objaviť medzimenštruálne krvácanie alebo špinenie. Po zvyčajnom 7-dňovom intervale bez užívania tabliet sa potom pravidelné užívanie Lunetty obnoví.

Ak si žena želá presunúť menštruáciu na iný deň v týždni, než na aký je zvyknutá v doterajšej schéme užívania, možno jej odporučiť, aby skrátila blížiaci sa interval bez užívania tabliet o toľko dní, o koľko si

želá. Čím kratší bude tento interval, tým väčšie je riziko, že nedôjde ku krvácaniu z vysadenia a že počas užívania nasledujúceho balenia sa vyskytne medzimenštruálne krvácanie a špinenie (podobne ako pri oddialení menštruácie).

Pediatrická populácia

Lunytta je indikovaná len po dosiahnutí menštruácie. Na základe epidemiologických údajov zhromaždených u viac ako 2000 mladistvých žien vo veku do 18 rokov neexistujú údaje naznačujúce, že bezpečnosť a účinnosť v tejto mladej vekovej kategórii sa líši od bezpečnosti a účinnosti u žien vo veku nad 18 rokov.

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

4.3 Kontraindikácie

Kombinovaná perorálna antikoncepcia (COC) sa nemá užívať, ak je prítomný niektorý z nižšie uvedených stavov. Ak sa niektorý z týchto stavov objaví prvý raz v priebehu užívania COC, užívanie sa má okamžite prerušiť:

Precitlivenosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Prítomnosť alebo riziko vzniku venózneho tromboembólie (VTE)

- venózna tromboembólia - prítomná VTE (liečená antikoagulanciami) alebo v anamnéze (napr. trombóza hlbokých žíl [DVT] alebo pľúcna embólia [PE]).
- známa dedičná alebo získaná predispozícia na vznik venózneho 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 venózneho tromboembólie z dôvodu prítomnosti viacerých rizikových faktorov (pozri časť 4.4).

Prítomnosť alebo riziko vzniku arteriálneho tromboembolizmu (ATE)

- arteriálna tromboembólia - prítomná arteriálna tromboembólia, arteriálna tromboembólia v anamnéze (napríklad infarkt myokardu) alebo stav, ktorý je jej skorým príznakom (napríklad *angina pectoris*).
- cievne mozgové ochorenie - prítomná cievna mozgová príhoda, cievna mozgová príhoda v anamnéze alebo stav, ktorý je jej skorým príznakom (napríklad prechodný ischemický záchvat, TIA).
- známa vrodená alebo získaná predispozícia na vznik arteriálnej tromboembólie, ako napríklad hyperhomocysteinémia a antifosfolipidové protilátky (antikardiolipínové protilátky, lupusové antikoagulancium).
- 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 cievnyimi symptómami,
 - závažná hypertenzia,
 - závažná dyslipoproteinémia.
- Závažné ochorenie pečene, prítomné alebo v anamnéze, až do návratu pečenevých funkcií na normálne hodnoty
- Závažná obličková nedostatočnosť alebo akútne zlyhávanie obličiek
- Nádory pečene, prítomné alebo v anamnéze (benígne alebo malígne)

- Diagnostikované malignity závislé od pohlavných steroidov alebo podozrenie na ne (napr. pohlavných orgánov alebo prsníka)
- Vaginálne krvácanie s nediagnostikovanou príčinou

Lunytta je kontraindikovaná na súbežné užívanie s liekmi obsahujúcimi ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir, 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 Lunytty 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 Lunytty.

V prípade potvrdenia VTE alebo ATE, alebo podozrenia na ne sa má liečba CHC prerušiť. V prípade, že sa začne s antikoagulačnou liečbou, má sa z dôvodu teratogenity antikoagulačnej liečby (kumaríny) začať používať primeraná alternatívna antikoncepcia.

Poruchy cirkulácie:

Riziko vzniku venóznej tromboembólie (VTE)

Používanie ktorejkoľvek kombinovanej hormonálnej antikoncepcie (CHC) zvyšuje riziko vzniku venóznej tromboembólie (VTE) v porovnaní s jej nepoužívaním. **Lieky, ktoré obsahujú levonorgestrel, norgestimát alebo noretisterón, sú spojené s najnižším rizikom vzniku VTE. Dosiaľ nie je známe, aké je riziko s liekom Lunytta 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 CHC, 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 trvajúcim 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 ¹, 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 ² ženami, ktoré užívajú CHC obsahujúcu levonorgestrel.

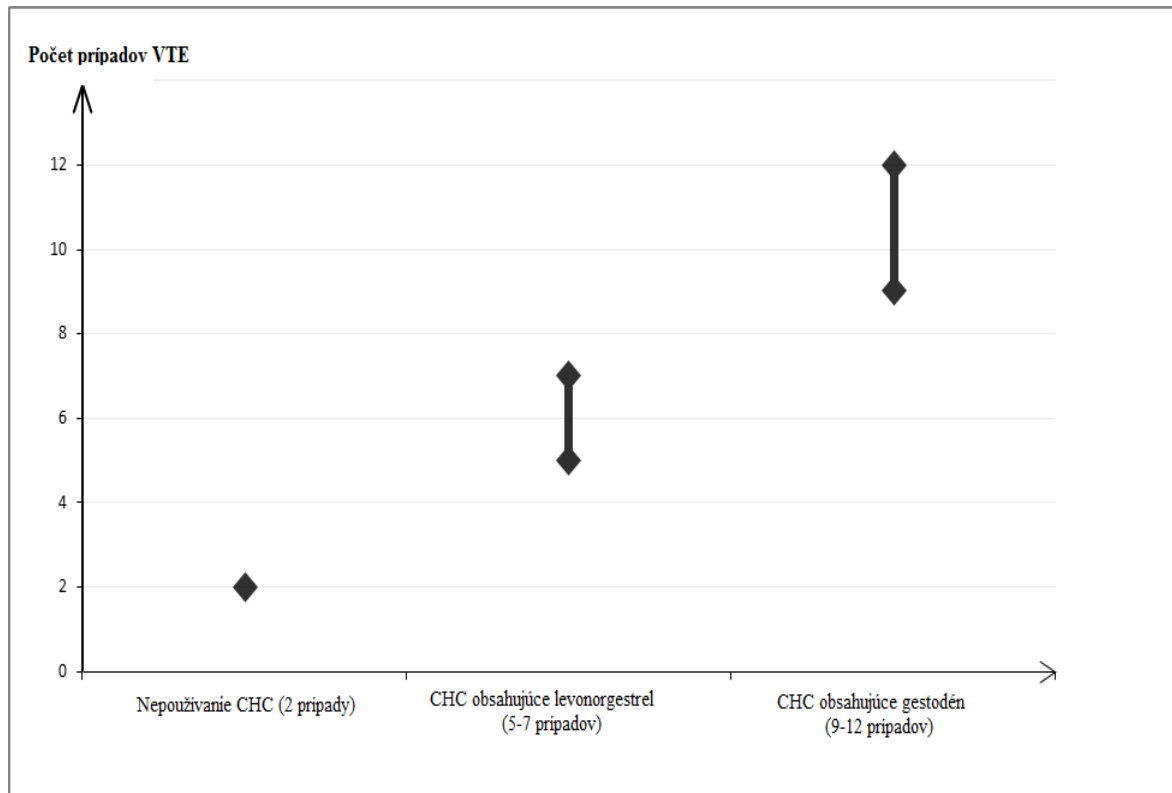
V oboch prípadoch je počet výskytov VTE za rok nižší ako počet očakávaný u žien počas gravidity alebo v období po pôrode.

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

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

² Stredný bod rozpätia 5-7 (prípadoch) na 10 000 ženských rokov (ŽR), založený na relatívnom riziku kombinovanej hormonálnej antikoncepcie (CHC) obsahujúcej levonorgestrel oproti 2,3 až 3,6 u neužívateľiek.

Počet prípadov VTE na 10 000 žien v priebehu jedného roka



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).

Lunytta 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 zväžiť 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 ²)	Riziko sa výrazne zvyšuje so zvyšovaním BMI. Obzvlášť dôležité je to zväžiť, ak sú prítomné aj ďalšie rizikové faktory.

<p>Dlhodobá imobilizácia, závažný chirurgický zákrok, akýkoľvek chirurgický zákrok na nohách alebo panve, neurochirurgický zákrok alebo závažný úraz.</p> <p>Poznámka: dočasná imobilizácia vrátane cestovania leteckou dopravou trvajúcou >4 hodiny môže byť tiež rizikovým faktorom pre vznik VTE, najmä u žien s ďalšími rizikovými faktormi.</p>	<p>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.</p> <p>Ak sa používanie LunyTTY nepreruší včas, má sa zväziť antitrombotická liečba.</p>
<p>Pozitívna rodinná anamnéza (akýkoľvek výskyt venózne tromboembólie u súrodenca alebo rodiča, najmä v relatívne skorom veku, napr. do 50 rokov).</p>	<p>Ak existuje podozrenie na dedičnú predispozíciu, žena sa má pred rozhodnutím o používaní ktorejkoľvek CHC poradiť s odborným lekárom.</p>
<p>Iné zdravotné stavy spojené s VTE</p>	<p>Rakovina, systémový <i>lupus erythematosus</i>, hemolyticko-uremický syndróm, chronické zápalové ochorenie čriev (Crohnova choroba alebo ulcerózna kolitída) a kosáčikovitá anémia</p>
<p>Zvyšujúci sa vek</p>	<p>Najmä nad 35 rokov</p>

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

Musí sa zväziť 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 hlbokých žíl a pľúcna embólia)

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

Príznaky trombozy hlbokých 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 (napríklad „dýchavičnosť“, „kašeľ“) sú nešpecifické a môžu byť nesprávne interpretované ako častejšie alebo menej závažné udalosti (napríklad infekcie dýchacích ciest).

Medzi ďalšie prejavy vaskulárnej oklúzie môžu patriť: náhla bolesť, opuch a mierne zmodranie niektorej 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). Lunytta je kontraindikovaná, ak má žena jeden závažný alebo viacero rizikových faktorov vzniku ATE, ktoré ju vystavujú vysokému riziku vzniku arteriálnej trombózy (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 zväziť 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

Rizikový faktor	Komentár
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 ²).	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, dyslipoproteinémia a systémový <i>lupus erythematosus</i> .

Príznaky ATE

V prípade príznakov sa má žene odporučiť, aby bezodkladne vyhľadala lekársku pomoc a informovala zdravotníckeho pracovníka, že užíva 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, čeluste, 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 bolo hlásené zvýšené riziko rakoviny krčka maternice u žien, ktoré dlhodobo užívali COC (> 5 years). Pretrváva však rozdielnosť názorov na to, do akej miery sa dajú tieto nálezy pripísať následkom sexuálneho správania a iným faktorom, ako je napríklad ľudský papilomavírus (Human Papilloma Virus, HPV).

Metaanalýza 54 epidemiologických štúdií uvádza, že sa mierne zvýšilo relatívne riziko (RR = 1,24) diagnostikovania rakoviny prsníka u žien počas užívania 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 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 žien užívajúcich COC, biologickým účinkom 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 vyskytli benígne a ešte zriedkavejšie malígne nádory pečene. V ojedinelých prípadoch viedli tieto nádory k život ohrozujúcemu intraabdominálnemu krvácaniu. V prípade výskytu závažných bolestí v hornej časti brucha, zväčšenia pečene alebo príznakov intraabdominálneho krvácania u žien užívajúcich COC sa má v diferenciálnej diagnóze uvažovať o nádore pečene.

• **Ostatné stavy**

Progestínová zložka Lunnyty je antagonistom aldosterónu s vlastnosťami šetriacimi draslík. Vo väčšine prípadov sa nepredpokladá zvýšenie hladín draslíka. V klinickej štúdii sa však mierne, ale nevýznamne zvýšili hladiny draslíka v sére u niektorých pacientok s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie obličiek, ktoré počas užívania drospirenónu užívali aj lieky šetriace draslík. U pacientok s obličkovou nedostatočnosťou a hodnotami sérového draslíka pred liečbou blížiacimi sa k hornej hranici referenčného rozpätia, a najmä pri súbežnom užívaní liekov šetriacich draslík sa preto počas prvého liečebného cyklu odporúča sledovať sérové hodnoty draslíka. Pozri tiež časť 4.5.

U žien s hypertriglyceridémiou alebo u žien, 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. Okamžité vysadenie COC je oprávnené iba v týchto zriedkavých prípadoch. Ak sa COC užíva v prípade už existujúcej hypertenzie a konštantne zvýšené hodnoty krvného tlaku alebo signifikantne zvýšený krvný tlak neodpovedajú adekvátne na antihypertenznú liečbu, COC sa musí vysadiť. Ak sa to uzná za vhodné, užívanie COC je možné obnoviť po dosiahnutí normálnych hodnôt krvného tlaku antihypertenznou liečbou.

V súvislosti s oboma, s graviditou a užívaním COC sa hlásil výskyt alebo zhoršenie nasledujúcich stavov, ale potvrdenie súvislosti s užívaním COC je nepreukázané: žltáčka a/alebo svrbenie súvisiace s cholestázou, žlčové kamene, porfýria, systémový *lupus erythematosus*, hemolyticko-uremický syndróm, Sydenhamova chorea, *herpes gestationis*, strata sluchu spôsobená otosklerózou.

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

Pri akútnych a chronických poruchách pečenej funkcie môže byť nevyhnutné, aby sa užívanie COC prerušilo dovtedy, kým sa markery pečenej funkcie vrátia na normálne hodnoty. Recidíva cholestatickej žltáčky a/alebo svrbenia spojeného s cholestázou, ktoré sa predtým objavili v tehotenstve alebo počas predchádzajúceho užívania pohlavných steroidov, si vyžadujú prerušenie užívania COC.

Napriek tomu, že COC môže mať vplyv na periférnu rezistenciu na inzulín a na glukózovú toleranciu, neexistuje dôkaz o tom, že by bolo potrebné meniť terapeutický režim u diabetičiek užívajúcich nízкодávkovú COC (s obsahom etinylestradiolu < 0,05 mg). Diabetičky užívajúce COC musia však byť starostlivo sledované, najmä na začiatku užívania COC.

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

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

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.

Lekárske vyšetrenia/konzultácia

Pred začatím používania alebo opätovným nasadením Lunyty 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 venóznei a arteriálnej trombóze vrátane rizika používania Lunyty 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 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 prispôsobiť individuálnym potrebám ženy.

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

Zníženie účinnosti

Účinnosť COC sa môže znížiť napríklad v prípade vynechania tabliet (pozri časť 4.2), gastrointestinálnych ťažkostí (pozri časť 4.2) alebo súbežného užívania ďalších liekov (pozri časť 4.5).

Zníženie kontroly cyklu

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

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

U niektorých žien nemusí dôjsť počas intervalu bez užívania tabliet ku krvácaniu z vysadenia. Ak sa COC užíva podľa pokynov opísaných v časti 4.2, je nepravdepodobné, že je žena gravidná. Ak sa však pred prvým vynechaným krvácaním z vysadenia COC neužívala podľa týchto pokynov alebo ak nedošlo ku krvácaniu z vysadenia dva razy, musí sa pred ďalším užívaním COC vylúčiť gravidita.

Pomocné látky

Laktóza

Tento liek obsahuje 44 mg laktózy v jednej tablete. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkového deficitu laktázy alebo glukózo-galaktózovej malabsorpcie nesmú užívať tento liek.

Sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo.

4.5 Liekové a iné interakcie

Poznámka: V záujme zistenia potenciálnych interakcií si treba preštudovať odborné informácie súbežne užívaných liekov.

- Farmakodynamické interakcie

Počas klinických skúšaní s pacientkami liečenými na infekcie vírusom hepatitídy C (HCV) liekmi obsahujúcimi ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir s ribavirínom alebo bez ribavirínu sa zvýšenie transamináz (ALT) vyššie ako 5-násobok hornej hranice normy (ULN) vyskytlo významne častejšie u žien užívajúcich lieky obsahujúce etinylestradiol, ako je kombinovaná hormonálna antikoncepcia (CHC). Okrem toho, aj u pacientok liečených glekaprevirom/pibrentasvirom alebo sofosbuvvirom/velpatasvirom/voxilaprevirom sa pozorovalo zvýšenie ALT u žien užívajúcich lieky obsahujúce etinylestradiol, ako sú CHC (pozri časť 4.3).

Z daného dôvodu majú ženy užívajúce Lunyttu prejsť na alternatívny spôsob antikoncepcie (napr. antikoncepciu obsahujúce len gestagén alebo na nehormonálne metódy) pred začiatkom liečby týmito kombinovanými liekovými režimami. Užívanie Lunyttu možno znovu obnoviť 2 týždne po ukončení liečby týmito kombinovanými liekovými režimami.

- Účinky iných liekov na Lunyttu

Môžu sa objaviť interakcie s liekmi, ktoré indukujú mikrozomálne enzýmy, čo môže mať za následok zvýšený klírens pohlavných hormónov a môže viesť k intermenštruačnému krvácaniu a/alebo k zlyhaniu antikoncepcnej ochrany.

Manažment

Indukcia enzýmov môže byť pozorovaná už po niekoľkých dňoch liečby. Maximálna indukcia enzýmov je zvyčajne pozorovaná v priebehu niekoľkých týždňov. Po ukončení liečby liekom môže enzýmová indukcia pretrvávajúť po dobu približne 4 týždňov.

Krátkodobá liečba

Ženy liečené liekmi indukujúcimi enzýmy, by mali dočasne používať navyše k COC bariérovú metódu antikoncepcie alebo iný spôsob antikoncepcie. Bariérová metóda antikoncepcie musí byť používaná po celú dobu liečby súbežne podávaným liekom a nasledujúcich 28 dní po ukončení liečby, .

Pokiaľ liečba zasiahne do obdobia ukončenia užívania tabliet COC zo zostávajúceho blistra, treba užívanie tabliet z ďalšieho blistra COC začať ihneď po predchádzajúcom, bez obvyklého intervalu bez užívania tabliet.

Dlhodobá liečba

Pokiaľ je žena na dlhodobej liečbe liekmi indukujúcimi enzýmy, odporúča sa používať inú spoľahlivú nehormonálnu metódu antikoncepcie.

Nasledujúce interakcie boli popísané v literatúre.

Látky, ktoré zvyšujú klírens COC (znižujú účinky COC enzýmovou indukciou), napr.:

Barbituráty, bosentan, karbamazepín, fenytoín, primidón, rifampicín a lieky na HIV ritonavir, nevirapin a efavirenz a pravdepodobne tiež felbamát, griseofulvín, oxkarbazepín, topiramát a lieky obsahujúce ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*).

Látky s variabilnými účinkami na klírens COC

Pri súbežnom užívaní s COC, mnoho kombinácií inhibítorov HIV proteáz a nenukleozidových inhibítorov reverznej transkriptázy, vrátane kombinácií s HCV inhibítormi môže zvyšovať alebo znižovať plazmatické koncentrácie estrogénu alebo progestínu. V niektorých prípadoch môže byť celkový účinok týchto zmien klinicky významný.

Preto je potrebné zohľadniť odborné informácie o súbežne podávaných HIV/HCV liekoch, aby boli identifikované potenciálne liekové interakcie a akékoľvek súvisiace odporúčania. V prípade akýchkoľvek pochybností majú ženy liečené inhibítormi proteáz alebo nenukleozidovými inhibítormi reverznej transkriptázy používať dodatočnú bariérovú metódu antikoncepcie.

Látky znižujúce klírens COC (inhibítory enzýmov):

Klinická relevancia potenciálnych interakcií s inhibítormi enzýmov zostáva neznáma.

Súbežné podávanie silných inhibítorov CYP3A4 môže viesť k zvýšeniu plazmatických koncentrácií estrogénu alebo progestínu, alebo oboch.

Bolo dokázané, že etorikoxib v dávke 60 až 120 mg/denne zvyšuje plazmatickú koncentráciu ethinylestradiolu 1,4 až 1,6 násobne, v tomto poradí, obzvlášť, ak je súbežne podávaná kombinovaná hormonálna antikoncepcia obsahujúca 0,035 mg ethinylestradiolu.

Hlavné metabolity drospirenónu sa v ľudskej plazme vytvárajú bez účasti systému cytochrómu P450. Inhibítory tohto enzýmového systému preto pravdepodobne nemajú vplyv na metabolizmus drospirenónu.

- **Vplyv Lunytty na iné lieky**

Perorálna antikoncepcia môže ovplyvňovať metabolizmus niektorých iných liečiv. Ich koncentrácie v plazme a tkanivách môže teda buď zvyšovať (napr. cyklosporín) alebo znižovať (napr. lamotrigín).

Vychádzajúc z inhibičných štúdií *in vitro* a interakčných štúdií *in vivo* s dobrovoľníkmi užívajúcimi omeprazol, simvastatín a midazolam ako označené substráty, interakcia drospirenónu v dávkach 3 mg s metabolizmom iných liečiv nie je pravdepodobná.

Klinické dáta naznačujú, že ethinylestradiol inhibuje klírens substrátov CYP1A2 čo vedie k miernemu (napr. teofylín) alebo strednému (napr. tizanidín) zvýšeniu ich plazmatickej koncentrácie.

- **Iné interakcie**

U pacientok, ktoré nemajú obličkovú nedostatočnosť, súbežné užívanie drospireónu a inhibítorov ACE alebo nesteroidových antiflogistík (NSAID) nepreukázalo signifikantný vplyv na hladinu draslíka v sére. Súbežné užívanie Lunytty a antagonistov aldosterónu alebo diuretik šetriacich draslík sa však neskúmalo. V tomto prípade sa má koncentrácia draslíka v sére kontrolovať počas prvého liečebného cyklu. Pozri tiež časť 4.4.

- **Laboratórne vyšetrenia**

Užívanie antikoncepčných steroidov môže ovplyvniť výsledky niektorých laboratórných testov vrátane biochemických parametrov pečeneových, tyreoidálnych, adrenálnych a obličkových funkcií, plazmatických koncentrácií (transportných) proteínov, napr. globulínu viažuceho kortikosteroidy a lipidových/lipoproteínových frakcií, parametrov metabolizmu sacharidov a parametrov koagulácie a fibrinolýzy. Zmeny však zvyčajne zostávajú v rozmedzí normálnych laboratórných hodnôt. Drospireón svojim miernym antimineralkortikoidným pôsobením zapríčiňuje zvýšenie aktivity renínu v plazme a aldosterónu v plazme.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Lunyttu nie je indikovaná počas gravidity.

Ak v priebehu užívania Lunytty dôjde ku gravidite, antikoncepcia 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 užívanej nedopatrením počas gravidity.

Štúdie na zvieratách preukázali nežiaduce účinky počas gravidity a laktácie (pozri časť 5.3). Nežiaduce účinky v dôsledku hormonálneho účinku týchto 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 o použití Lunytty počas gravidity sú príliš obmedzené na to, aby sa mohli vyvodit' závery týkajúce sa negatívneho pôsobenia Lunytty na graviditu, na zdravie plodu alebo novorodenca. V súčasnosti nie sú dostupné žiadne významné epidemiologické údaje.

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

Dojčenie

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

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 kombinovanej hormonálnej antikoncepcie pozri v časti 4.4.

V priebehu užívania Lunytty sa hlásili nasledovné nežiaduce reakcie:

V nižšie uvedenej tabuľke sú hlásené nežiaduce reakcie zoradené podľa tried orgánových systémov MedDRA (MedDRA SOCs). Frekvencie sú založené na údajoch z klinických skúšaní.

Trieda orgánových systémov	Frekvencia výskytu nežiaducich reakcií			neznáme (nedajú sa odhadnúť z dostupných údajov)
	časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$)	zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$)	
Infekcie a nákazy		kandidóza herpes simplex		
Poruchy imunitného systému		alergická reakcia	astma	exacerbácia príznakov dedičného a získaného angioedému
Poruchy metabolizmu a výživy		zvýšená chuť do jedla		
Psychiatrické poruchy	emocionálna labilita	depresia nervozita poruchy spánku znížené libido		
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy	parestézia závrat		
Poruchy ucha a labyrintu			hypakúzia	
Poruchy oka		poruchy videnia		
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		extrasystoly tachykardia		
Poruchy ciev		pulmonálna embólia hypertenzia migréna kŕčové žily	venózna tromboembólia (VTE) arteriálna tromboembólia (ATE)	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		faryngitída		
Poruchy gastrointestinálneho traktu	bolesť brucha	nauzea vracanie gastroenteritída hnačka zápcha gastrointestinálna porucha		
Poruchy kože a podkožného tkaniva	akné	angioedém alopécia ekzém pruritus vyrážka suchá koža	<i>erythema nodosum</i> multiformný erytém	

		seborea poruchy kože		
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		bolesť šije bolesť končatín svalové kŕče		
Poruchy obličiek a močových ciest		cystitída		
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	bolesť prsníkov zväčšenie prsníkov dysmenorea metrorágia	neoplazmy prsníkov fibrocystické prsníky galaktorea ovariálne cysty návaly horúčavy menštruačné poruchy amenorea menorágia vaginálna kandidóza vaginitída výtok z pohlavných orgánov vulvovaginálne poruchy suchosť v pošve panvová bolesť podozrivý Papov test znížené libido		
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		edém asténia bolesť nadmerný smäd zvýšené potenie		
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	prírastok telesnej hmotnosti	úbytok telesnej hmotnosti		

Najvhodnejší termín MedDRA sa používa na opísanie určitej reakcie a jej synonymm a súvisiacich stavov.

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, venózne trombozy 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 trombembolické poruchy,
- hypertenzia,
- nádory pečene,
- výskyt alebo zhoršenie stavov, pri 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 do normálu.
-

U žien, ktoré užívajú perorálnu antikoncepciu 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. Kausalita vzhľadom na užívanie COC nie je známa. Ďalšie informácie sa uvádzajú v častiach 4.3 a 4.4.

Interakcie

Medzimenštruačné krvácanie a/alebo zlyhanie antikoncepčnej ochrany môže byť následkom interakcie iných liečiv (induktory enzýmov) s perorálnou antikoncepciou (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 antikoncepciou Lunnytta ešte nie sú skúsenosti. Na základe celkových skúseností s kombinovanou perorálnou antikoncepciou by sa mohli v prípade predávkovania vyskytnúť tieto príznaky: nauzea, vracanie a u mladých dievčat slabé vaginálne krvácanie. Antidotá neexistujú a ďalšia liečba má byť symptomatická.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Pohlavné hormóny a modulátory genitálneho systému, progestagény a estrogény, fixné kombinácie

ATC kód: G03AA12

Pearlov index pre zlyhanie metódy: 0,11 (horný obojstranný 95% interval spoľahlivosti: 0,60).

Celkový pearlov index (zlyhanie metódy + zlyhanie pacienta): 0,31 (horný obojstranný 95% interval spoľahlivosti: 0,91)

Mechanizmus účinku

Antikoncepčný účinok Lunnytty je založený na spolupôsobení rôznych faktorov. Najdôležitejšie z nich sú inhibícia ovulácie a zmeny endometria.

Farmakodynamické účinky

Lunnytta je kombinovaná perorálna antikoncepcia obsahujúca etinylestradiol a progestín 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.

Z klinických štúdií vyplýva, že mierne antimineralkortikoidné vlastnosti Lunytty vedú k miernemu antimineralkortikoidnému pôsobeniu.

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 hodiny po jednorazovom užití. Biologická dostupnosť drospirenónu je od 76 do 85 %.

Súbežné požitie potravy nemá na biologickú dostupnosť drospirenónu žiadny vplyv.

Distribúcia

Po perorálnom podaní sérové hladiny drospirenónu klesajú s terminálnym polčasom 31 hod.

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

Biotransformácia

Po perorálnom podaní sa drospirenón metabolizuje v rozsiahlej miere. Hlavnými metabolitmi v plazme sú kyslá forma drospirenónu, vytvorená otvorením laktónového kruhu, a 4,5-dihydro-drospirenón-3-sulfát, ktoré obidva vznikajú bez účasti systému P450. Drospirenón sa v malom rozsahu metabolizuje cytochrómom P450 3A4 a *in vitro* prejavil schopnosť inhibovať tento enzým a cytochróm P450 1A1, cytochróm P450 2C9 a cytochróm P450 2C19.

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 hod.

Rovnovážny stav

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

Osobitné skupiny pacientok

Účinok poruchy funkcie obličiek

U žien s miernou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu Cl_{cr} 50 – 80 ml/min) boli sérové koncentrácie drospirenónu v rovnovážnom stave porovnateľné s koncentraciami u žien s normálnou funkciou obličiek. Koncentrácie drospirenónu v sére boli v priemere o 37 % vyššie u žien so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (Cl_{cr} 30 – 50 ml/min) v porovnaní s hladinami u žien s normálnou funkciou obličiek. Liečba drospirenónom bola dobre tolerovaná u žien s mierne a stredne závažnou poruchou funkcie obličiek. Liečba drospirenónom nepreukázala žiadny klinicky významný vplyv na koncentráciu draslíka v sére.

Účinok poruchy funkcie pečene

U dobrovoľníčok so stredne závažnou poruchou funkcie pečene bol v štúdiu s jednorazovou dávkou pozorovaný približne 50 % pokles v perorálnom klírense (Cl/F) v porovnaní s dobrovoľníčkami s normálnou funkciou pečene. Pozorované zníženie klírensu drospirenonu u dobrovoľníčok so stredne závažnou poruchou funkcie pečene nevyústilo do žiadnych zjavných rozdielov koncentrácií sérového draslíka. Zvýšenie koncentrácií sérového draslíka nad hornú hranicu referenčného 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 mierne alebo stredne závažnou poruchou funkcie pečene (trieda B Childovho-Pughovho skóre) dobre tolerovaný.

Etnické skupiny

Neboli pozorované klinicky významné rozdiely vo farmakokinetike drospirenonu alebo etinylestradiolu medzi Japonkami a beloškami.

Etinylestradiol

Absorpcia

Perorálne podaný etinylestradiol sa absorbuje rýchlo a úplne.

Maximálne plazmatické koncentrácie, približne 33 pg/ml, sa dosiahnu za 1 – 2 hodiny po jednorazovom perorálnom podaní. Absolútna biologická dostupnosť je v dôsledku presystémovej konjugácie a first-pass metabolizmu približne 60%. Súbežný príjem potravy znížil 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 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 globulínu viažuceho kortikoidy (CBG). Zdanlivý distribučný objem je asi 5 l/kg

Biotransformácia

Ethinylestradiol podlieha presystémovej konjugácii ako v sliznici tenkého čreva, tak aj v pečeni.

Ethinylestradiol sa primárne metabolizuje aromatickou hydroxyláciou, ale vytvára sa široká škála hydroxylovaných a metylovaných metabolitov, ktoré sú prítomné ako voľné metabolity a ako konjugáty s glukuronidmi a sulfátmi. Metabolický clearance etinylestradiolu je približne 5 ml / min / kg.

Eliminácia

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

Rovnovážny stav

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

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

U laboratórných zvierat sa účinky drospirenonu a etinylestradiolu obmedzili na tie, ktoré sa spájajú so známym farmakologickým pôsobením. Najmä štúdie reprodukčnej toxicity preukázali u zvierat embryotoxické a fetotoxické účinky, ktoré sú považované za druhovo špecifické. Pri expozíciách prekračujúcich tie, ktoré sú prítomné u žien užívajúcich Lunyttu sa pozorovali účinky na pohlavnú diferenciaciu u plodov krýs, ale nie u opíc.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

monohydrát laktózy
predželatinizovaný škrob (kukuričný)
povidón K30
sodná soľ kroskarmelózy
polysorbát 80
stearát horečnatý

Obal:

polyvinylalkohol, čiastočne hydrolyzovaný
oxid titaničitý (E 171)
makrogol 3350
mastenec
žltý oxid železitý (E 172)
červený oxid železitý (E 172)
čierny oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Pre tlačovacie balenie z hliníkovej fólie, blister s filmom z PVC/PVDC.

Veľkosti balenia:

1 x 21 filmom obalených tabliet
2 x 21 filmom obalených tabliet
3 x 21 filmom obalených tabliet
6 x 21 filmom obalených tabliet
13 x 21 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.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Exeltis Slovakia, s.r.o.
Prievozská 4D

821 09 Bratislava
Slovensko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

17/0301/10-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 21. mája 2010
Dátum posledného predĺženia registrácie: 08. júna 2018

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

04/2023