

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

DAYLLA

3 mg/0,02 mg filmom obalené tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

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

Pomocná látka so známym účinkom:

Každá filmom obalená tableta obsahuje 48,53 mg monohydrátu laktózy a 0,070 mg sójového lecitínu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Biela alebo takmer biela, okrúhla, obojstranne vypuklá filmom obalená tableta, s priemerom asi 6 mm. Na jednej strane je vyrazené „G73“, druhá strana je bez značenia.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Perorálna antikoncepcia.

Pri rozhodovaní o predpísaní lieku DAYLLA 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 užívaní DAYLLY 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 DAYLLU**

Tablety sa musia užívať každý deň v približne rovnakom čase, v poradí naznačenom na blistrovom balení. Zapíjajú sa podľa potreby malým množstvom tekutiny. Počas 21 po sebe nasledujúcich dní sa užíva jedna tableta denne. Užívanie z ďalšieho balenia začína po 7-dňovom období bez užívania tabliet, počas ktorého sa zvyčajne objaví krvácanie z vysadenia. Toto zvyčajne začína na 2.-3. deň po poslednej tablete a nemusí skončiť pred začatím užívania ďalšieho balenia.

##### **Ako začať s užívaním DAYLLY**

- *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 kombinovanej hormonálnej antikoncepcie (kombinovaná perorálna antikoncepcia (combined oral contraceptive, COC), vaginálny krúžok alebo transdermálna náplast').*  
Žena má prednostne začať užívať DAYLLU 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 predchádzajúcej COC. Ak sa predtým používal antikoncepčný vaginálny krúžok alebo transdermálna náplast', žena má začať užívať DAYLLU 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. V tomto prípade 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 kombinovanej perorálnej antikoncepcie (COC) vylúčiť gravidita alebo žena musí vyčkať do prvého menštruačného krvácania.

Dojčiace ženy, pozri časť 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 tablety oneskorí o **viac ako 12 hodín**, antikoncepčná ochrana môže byť znížená. Postup pri vynechaní tabliet sa môže riadiť podľa nasledovných dvoch základných pravidiel:

1. užívanie tabliet sa nesmie nikdy prerušiť na dlhšie ako 7 dní
2. na dosiahnutie zodpovedajúcej supresie osi hypotalamus-hypofýza-ovária sa vyžaduje nepretržité sedemdňové užívanie tabliet.

V súlade s tým sa v bežnej praxi môžu poskytnúť nasledovné 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. Navyše je potrebné používať v nasledujúcich siedmich dňoch bariérovú metódu, akou je prezervatív. Ak došlo v predchádzajúcich siedmich dňoch k pohlavnému styku, musí sa zvážiť možnosť gravidity. Čím viac tabliet sa vynechalo a čím viac sa vynechanie užitia blíži k pravidelnému 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 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.
- 3. týždeň

Vzhľadom na nastávajúci 7-dňový interval bez užívania 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 antikoncepcné opatrenia za predpokladu, že počas siedmich dní pred vynechaním prvej tablety žena užila 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. Užívanie z nasledujúceho blistrového balenia sa musí začať hneď po využití predchádzajúceho blistrového balenia, t. j. medzi baleniami nie je žiadna prestávka. Krvácanie z vysadenia sa pravdepodobne nedostaví pred doužívaním druhého balenia, ale počas užívania tabliet môže nastať špinenie alebo medzimenštruálne krvácanie.
2. Žene možno tiež poradiť, aby prerušila užívanie tabliet zo súčasne používaného blistrového balenia. Potom má dodržať interval najviac 7 dní bez užívania tabliet, vrátane dní, kedy tablety vynechala a následne má pokračovať v užívaní z ďalšieho blistrového balenia.

Ak žena zabudne užiť tablety a následne sa nedostaví krvácanie z vysadenia v prvom normálnom intervale bez užívania tabliet, má sa zvážiť 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 antikoncepcné opatrenia.

Ak počas 3-4 hodín po užití tablety dôjde k vracaniu, má sa čo najskôr užiť nová (náhradná) tableta. Ak je to možné, nová tableta sa má užiť do 12 hodín od zvyčajného času užívania tablety. V prípade, že uplynulo viac ako 12 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 tabletu (tablety) navyše z ďalšieho blistrového balenia.

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

Na oddialenie menštruácie má žena pokračovať v užívaní tabliet z ďalšieho blistrového balenia DAYLLY bez intervalu bez užívania tabliet. Oddiaľovať menštruáciu možno podľa prania až do doužívania druhého balenia. Počas tohto času sa u ženy môže objaviť medzimenštruálne krvácanie alebo špinenie. Po zvyčajnom 7-dňovom intervale bez užívania tabliet sa potom obnoví pravidelné užívanie DAYLLY.

Na presunutie menštruácie na iný deň v týždni, než na aký je žena zvyknutá v doterajšej schéme užívania, jej možno odporučiť, aby skrátila nasledujúci interval bez užívania 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).

#### Spôsob podávania

Perorálne použitie.

### **4.3 Kontraindikácie**

Kombinovaná hormonálna antikoncepcia (CHC) sa nemá užívať pri nižšie uvedených stavoch. 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 alebo sóju.
- Prítomnosť alebo riziko vzniku venózneho tromboembólie (VTE)

- Venózna tromboembólia – prítomná VTE (liečená antikoagulantami) alebo v anamnéze (napr. trombóza hlbokých 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 (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 dedičná alebo získaná predispozícia na vznik arteriálnej tromboembólie, ako napríklad hyperhomocysteinémia a antifosfolipidové protilátky (antikardiolipínové protilátky, lupusové antikoagulans).
  - 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 pečenevých 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.

DAYLLA je kontraindikovaná 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 užívania DAYLLY 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 užívanie DAYLLY.

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 venózne tromboembólie (VTE)**

Používanie ktorejkoľvek kombinovanej hormonálnej antikoncepcie (CHC) zvyšuje riziko vzniku venózne 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 DAYLLA, 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 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.

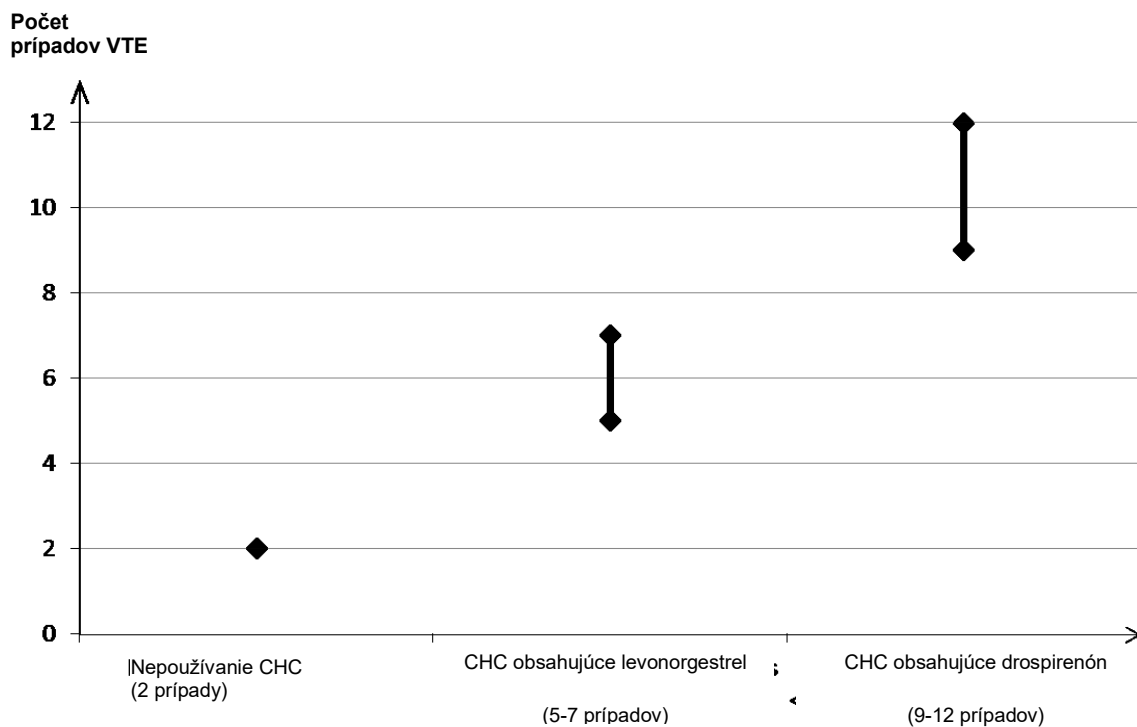
U približne 2 z 10 000 žien, ktoré nepoužívajú CHC a nie sú gravidné, vznikne VTE v priebehu jedného roka. Avšak u každej jednej ženy môže byť toto riziko oveľa vyššie v závislosti od prítomných rizikových faktorov (pozri nižšie).

Odhaduje sa<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 % týchto prípadov skončiť smrťou.

### 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 pečňových, mezenterických, obličkových alebo sietnicových žilách a tepnách.

### Rizikové faktory vzniku 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.

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).

DAYLLA je kontraindikovaná, ak má žena viacero rizikových faktorov, ktoré ju vystavujú vysokému riziku vzniku venózne 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.  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.	V týchto prípadoch sa odporúča prerušiť užívanie tablety (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. Ak sa užívanie DAYLLY nepreruší včas, má sa zvážiť antitrombotická liečba.
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 kŕčových žíl a povrchovej tromboflebitídy pri vzniku alebo progresii venózne trombózy.

Musí sa zvážiť 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 používa CHC.

Príznaky trombózy 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). DAYLLA 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 zvážiť 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 má 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 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 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 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 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 hornej časti brucha, zväčšenia pečene alebo prejavov intraabdominálneho krvácania u žien užívajúcich COC sa v diferenciálnej diagnostike má uvažovať o nádore pečene.

Pri použití vyššie dávkovaných COC (0,05 mg etinylestradiolu) sa znižuje riziko rakoviny endometria a vaječníkov. Zostáva potvrdiť, či sa to vzťahuje aj na nižšie dávkované COC.

- **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 súbežne 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 oprávnené 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 nie je preukázané: 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 pečenej funkcie až do času, kým sa markery pečenej funkcie 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 nízкодávkové 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 DAYLLY 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 venózne a arteriálnej trombóze, vrátane rizika užívania DAYLLY 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 tablety (pozri časť 4.2), v prípade gastrointestinálnych ťažkostí (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 intervalu bez užívania 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

Tento liek obsahuje 48,53 mg monohydrátu laktózy v každej tablete. Pacientky so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Tento liek obsahuje 0,070 mg sójového lecitínu v každej tablete. Tento liek sa nesmie podávať pacientkam s alergiou na arašidy alebo sóju.

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

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

### Farmakodynamické interakcie

Počas klinických slúšaní 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 sofosbuvvirom/velpatasvirom/voxilaprevirom sa pozorovalo zvýšenie ALT u žien užívajúcich lieky obsahujúce etinylestradiol, ako sú CHC (pozri časť 4.3). Užívateľky DAYLLY preto musia prejsť na alternatívnu metódu antikoncepcie (napr. antikoncepciu obsahujúcu iba progestagén alebo nehormonálne metódy) pred začiatkom liečby týmito kombinovanými liekovými režimami. Užívanie DAYLLY možno opätovne začať 2 týždne po skončení liečby týmito kombinovanými liekovými režimami.

### Farmakokinetické interakcie

- Účinky ďalších liekov na užívanie DAYLLY

Môžu sa objaviť interakcie s liekmi, ktoré indukujú mikrozomálne enzýmy, čo môže mať za následok zvýšený klírens pohlavných hormónov a čo môže viesť ku krvácaniu z vysadenia a/alebo zlyhaniu antikoncepcie.

### Manažment

Indukciu enzýmov možno pozorovať už po niekoľkých dňoch liečby. Maximálna indukcia enzýmov sa zvyčajne dosiahne v priebehu niekoľkých týždňov. Po ukončení liečby liekom môže indukcia enzýmov pretrvávajúť počas asi 4 týždňov.

## Krátkodobá liečba

Ženy liečené liekmi indukujúcimi enzýmy majú dočasne používať bariérovú metódu alebo inú metódu antikoncepcie navyše k COC. Bariérová metóda musí byť použitá po celú dobu súbežnej liečby liekom a počas 28 dní po jej ukončení. Ak liečba liekom pokračuje aj po doužívaní tabliet z COC balenia, nasledujúce balenie COC sa má začať užívať hneď po predchádzajúcom bez obvyklého intervalu bez užívania tabliet.

## Dlhodobá liečba

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

Nasledujúce interakcie boli popísané v literatúre.

*Látky, ktoré zvyšujú klírens COC (účinnosť COC znížená indukciou enzýmov), napr:* barbituráty, bosentan, karbamazepín, fenytoín, primidón, rifampicín, a lieky na HIV ritonavir, nevirapín a efavirenz a možno aj felbamát, grizeofulvín, oxkarbazepín, topiramát a prípravky obsahujúce rastlinný prípravok ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*).

*Látky s variabilným účinkom na klírens COC:*

Pri súčasnom podávaní s COC, mnohé kombinácie inhibítorov HIV proteáz a nenukleozidových inhibítorov reverznej transkriptázy, vrátane kombinácií s inhibítormi HCV môžu zvýšiť alebo znížiť plazmatické koncentrácie estrogénu alebo gestagénu. Celkový účinok týchto zmien môže byť v niektorých prípadoch klinicky významný.

Z toho dôvodu je potrebné oboznámiť sa s preskripčnými informáciami súbežne podávaného HIV/HCV lieku, aby sa identifikovali potenciálne interakcie a akékoľvek súvisiace odporúčania. V prípade akýchkoľvek pochybností má žena liečená inhibítormi proteáz alebo nenukleozidovými inhibítormi reverznej transkriptázy používať dodatočnú bariérovú metódu antikoncepcnej ochrany.

*Látky, ktoré znižujú klírens kombinovanej perorálnej antikoncepcie (inhibítory enzýmov):*

Klinický význam možných interakcií s inhibítormi enzýmov zostáva neznámy.

Súbežné podávanie silných inhibítorov CYP3A4 môže zvýšiť plazmatické koncentrácie estrogénu a/alebo progestínu.

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

Pri dávkach etorikoxibu 60 až 120 mg/deň bolo preukázané, že zvyšujú plazmatické koncentrácie etinylestradiolu 1,4 až 1,6-násobne, v tomto poradí, ak sa užívajú súbežne s kombinovanou hormonálnou antikoncepciou s obsahom 0,035 mg etinylestradiolu.

- Účinky DAYLLY na užívanie iných liekov

Perorálna antikoncepcia môže ovplyvňovať metabolizmus niektorých iných liečiv. Teda môže 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 a midazolam ako označené substráty, klinicky významná interakcia drospirenónu 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 interakcií**

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

- **Laboratórne vyšetrenia**

Užívanie antikoncepčných steroidov môže ovplyvniť výsledky niektorých laboratórných testov, vrátane biochemických parametrov pečenej, 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 však zvyčajne zostávajú v rozmedzí referenčných laboratórných hodnôt. Svojím miernym antimineralkortikoidným pôsobením drospirenón zapríčiňuje zvýšenie aktivity renínu v plazme a aldosterónu v plazme.

## **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

### Gravidita

DAYLLA nie je indikovaná počas gravidity.

Ak v priebehu užívania DAYLLY 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 používania 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 DAYLLY 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 antikoncepčných steroidov a/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 COC, pozri časť 4.4.

V priebehu používania drospirenónu 3 mg/etinylestradiolu 0,02 mg sa hlásili nasledovné nežiaduce liekové reakcie:

Nižšie uvedená tabuľka uvádza nežiaduce reakcie zoradené podľa MedDRA tried orgánových systémov (MedDRA system Organ Classes, MedDRA SOCs). Frekvencie výskytu vychádzajú z údajov z klinických skúšaní.

<b>Trieda orgánového systému</b>	<b>Frekvencia nežiaducich reakcií</b>			
MedDRA	Časté ≥1/100 až <1/10	Menej časté ≥1/1 000 až <1/100	Zriedkavé ≥1/10 000 až <1/1 000	Neznáme (nemožno ich odhadnúť z dostupných údajov)
<b>Infekcie a nákazy</b>		kandidóza herpes simplex alergické reakcie	astma	exacerbácia príznakov dedičného a získaného angioedému
<b>Poruchy imunitného systému</b>				
<b>Poruchy metabolizmu a výživy</b>		zvýšená chuť do jedla		
<b>Psychické poruchy</b>	emocionálna labilita	depresia nervozita poruchy spánku		
<b>Poruchy nervového systému</b>	bolesť hlavy	parestézia vertigo		
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>			hypakúza	
<b>Poruchy oka</b>		poruchy videnia		
<b>Poruchy srdca</b>		extrasystoly tachykardia		
<b>Cievne poruchy</b>		pľúcna embólia hypertenzia hypotenzia migréna kŕčové žily	venózna tromboembólia (VTE) arteriálna tromboembólia (ATE)	
<b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b>		faryngitída		
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>	bolesť brucha	nauzea vracanie gastroenteritída hnačka zápcha gastrointestinálna porucha		
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>	akné	angioedém alopécia ekzém pruritus vyrážka suchá koža seborea poruchy kože	nodózný erytém multiformný erytém	
<b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a</b>		bolesť šije bolesť končatín		

<b>spojivového tkaniva</b>		svalové krče
<b>Poruchy obličiek</b>		cystitída
<b>a močových ciest</b>		
<b>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</b>	bolesť prsníkov zväčšenie prsníkov napätie v prsníkoch 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 edém asténia bolesť nadmerný smäd zvýšené potenie
<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>		
<b>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</b>	prírastok telesnej hmotnosti	úbytok telesnej hmotnosti

#### Popis vybraných nežiaducich reakcií

U žien používajúcich CHC sa pozorovalo zvýšené riziko vzniku arteriálnych a venózných trombotických a tromboembolických udalostí, vrátane infarktu myokardu, cievej 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 perorálnej antikoncepcie 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*

Ku krvácaniu z vysadenia a/alebo k zlyhaniu antikoncepčného účinku môže dôjsť pri vzájomnom pôsobení iných liekov (induktory enzýmov) a perorálnej antikoncepcie (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 DAYLLOU nie sú doteraz skúsenosti. Na základe celkových skúseností s kombinovanou perorálnou antikoncepciou, príznaky, ktoré sa môžu v tomto prípade vyskytnúť, sú 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, fixná kombinácia  
ATC kód: G03AA12

Pearlov index zlyhania metódy: 0,11 (95% horný obojstranný limit spoľahlivosti: 0,60)  
Celkový Pearlov index (zlyhanie metódy + zlyhanie pacienta): 0,31 (95% horný obojstranný limit spoľahlivosti: 0,91)

#### Mechanizmus účinku

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

DAYLLA je kombinovaná perorálna antikoncepcia obsahujúca 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.

Z klinických štúdií vyplýva, že mierne antimineralkortikoidné vlastnosti 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 podaní. Biologická dostupnosť drospirenónu je medzi 76 a 85 %. Súbežné podanie potravy nemá na biologickú dostupnosť drospirenónu žiadny vplyv.

### Distribúcia

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

### Biotransformácia

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

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

### Eliminácia

Metabolický klírens drospirenonu v sére je  $1,5 \pm 0,2$  ml/min/kg. Drospirenon sa vylučuje v nezmenenej forme len v stopových množstvách. Metabolity drospirenonu 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 drospirenonu v sére asi 70 ng/ml dosiahne po asi 8 dňoch liečby. V dôsledku pomeru terminálneho polčasu a dávkovacieho intervalu sa koncentrácie drospirenonu v sére zvýšia približne trojnásobne.

### Osobitné skupiny pacientok

#### *Účinnok poruchy funkcie obličiek*

U žien s miernym poškodením funkcie obličiek (klírens kreatinínu CLcr 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 (CLcr 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.

#### *Účinnok 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 a 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 globulínu viažuceho kortikosteroidy (CBG). Zdanlivý distribučný objem bol stanovený na asi 5 l/kg.

#### Biotransformácia

Etinylestradiol značne podlieha first-pass metabolizmu v čreve a v pečeni. Etinylestradiol sa primárne metabolizuje aromatickou hydroxyláciou, ale 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 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 koncentrácie etinylestradiolu sa zvýšia 2,0 až 2,3-násobne.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

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

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### Jadro tablety:

monohydrát laktózy  
kukuričný škrob  
predželatinovaný kukuričný škrob,  
vrúbľovaný kopolymér makrogolu polyvinylalkoholu  
stearát horečnatý

#### Filmový obal:

polyvinylalkohol  
oxid titaničitý (E 171)  
mastenec  
makrogol 3350  
lecitín (sója)

## **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**

Bezfarebné transparentné PVC/PE/PVDC-hliníkové blistrové balenia. Blistre sú balené v skladacej škatuľke s priloženou písomnou informáciou pre používateľku a v každej škatuľke je priložené puzdro na uchovávanie.

Veľkosti balenia:

- 1x21 filmom obalených tabliet
- 3x21 filmom obalených tabliet
- 6x21 filmom obalených tabliet
- 13x21 filmom obalených tabliet

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

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

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

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

17/0985/10-S

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 18. januára 2011  
Dátum posledného predĺženia registrácie: 18. júna 2019

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

03/2023