

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Sidretella

0,02 mg/3 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

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

Pomocná látka so známym účinkom: Každá filmom obalená tableta obsahuje 41,80 mg laktózy (vo forme monohydrátu).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Ružové okrúhle hladké filmom obalené tablety s priemerom 5,7 mm a hrúbkou 3,5 mm približne.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Perorálna antikoncepcia.

Pri rozhodovaní o predpísaní lieku Sidretella 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 Sidretelly 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 Sidretellu

Tablety sa musia užívať každý deň približne v rovnakom čase, , podľa potreby sa zapíjajú malým množstvom tekutiny, v poradí vyznačenom na blistrovom balení. 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 objaví približne za 2 – 3 dni po užití poslednej tablety a nemusí sa skončiť pred začatím užívania tabliet z ďalšieho balenia.

Ako začať s užívaním Sidretelly

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

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

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

Žena má začať užívať Sidretellu najlepšie v deň, ktorý nasleduje po užití poslednej aktívnej tablety (posledná tableta obsahujúca liečivá) jej predchádzajúcej COC, ale najneskôr v deň, ktorý nasleduje po obvyklom intervale bez užívania tabliet alebo intervale užívania placebo tabliet jej predchádzajúcej COC. V prípade používania vaginálneho krúžku alebo transdermálnej náplasti má žena začať užívať Sidretellu najlepšie v deň odstránenia, ale najneskôr v deň plánovanej ďalšej aplikácie.

– *Prechod z antikoncepcnej metódy obsahujúcej iba gestagén (tableta, injekcia, implantát obsahujúce len gestagén) alebo z vnútromaternicového telieska uvoľňujúceho gestagén*

Z tablety obsahujúcej len gestagén môže žena prejsť na užívanie Sidretelly kedykoľvek (z implantátu alebo vnútromaternicového telieska v deň jeho odstránenia, z injekcie v deň, kedy sa má podať ďalšia injekcia), ale v každom z týchto prípadov jej treba odporučiť aj používanie 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 antikoncepcné prostriedky.

– *Užívanie po pôrode alebo potrate v druhom trimestri*

Žene treba odporučiť, aby začala užívať COC 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 počkať na prvé menštruačné krvácanie.

– *Dojčiace ženy*

Pozri časť 4.6.

Postup pri vynechaní tabliet

Ak sa užitie ktorejkoľvek tablety oneskorí o **menej ako 12 hodín**, antikoncepcná 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**, antikoncepcná 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 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 zvažovať možnosť gravidity. Čím viac tabliet sa vynechalo a čím viac sa blížia 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 7 dní pred prvou vynechanou tabletou správne, ďalšie antikoncepcné opatrenia nie sú potrebné. Ak však

vynechala viac ako 1 tabletu, má sa jej odporučiť použitie ďalšieho ochranného opatrenia počas nasledujúcich 7 dní.

– 3. týždeň

Vzhľadom na blížiaci sa 7-dňový interval bez užívania tabliet hrozí riziko zníženia spoľahlivosti antikoncepcie. Upravením schémy užívania tabliet možno aj napriek tomu predísť zníženiu antikoncepcnej ochrany. Pri dodržaní niektorého z dvoch nasledujúcich postupov nie je potrebné používať ďalšie antikoncepcné opatrenia za predpokladu, že počas 7 dní pred vynechaním prvej tablety žena užila všetky tablety správne. Ak to tak nie je, žena má postupovať podľa prvej z týchto dvoch možností a počas nasledujúcich 7 dní navyše použiť ďalšie antikoncepcné 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 využití súčasného blistrového balenia, t. j. medzi baleniami nemá byť žiadna prestávka. Krvácanie z vysadenia sa pred využívaním tabliet z druhého balenia pravdepodobne nedostaví, ale počas užívania tabliet môže nastať špinenie alebo medzimenštruačné 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 v užívaní 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 porúch

V prípade závažných gastrointestinálnych porúch (napr. vracanie alebo diareja) nemusí byť vstrebávanie úplné a musia 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, platí odporúčanie týkajúce sa vynechaných tabliet, uvedené v časti 4.2. „Postup pri vynechaní tabliet“. Ak žena nechce zmeniť zvyčajnú schému užívania tabliet, má 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 Sidretelly s vynechaním intervalu bez užívania tabliet. Oddialiť menštruáciu je možné na tak dlhý čas, ako si žena želá, až do využívania tabliet z druhého balenia. Počas tohto obdobia oddiaľovania menštruácie sa u ženy môže objaviť medzimenštruačné krvácanie alebo špinenie. Po zvyčajnom 7-dňovom intervale bez užívania tabliet sa potom pravidelné užívanie Sidretelly 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 medzimenštruačné krvácanie a špinenie (podobne ako pri oddialení menštruácie).

Ďalšie informácie pre osobitné skupiny pacientov

Pediatrická populácia

Sidretella je indikovaná len po prvej menštruácii.

Staršie pacientky

Sidretella nie je indikovaná po menopauze.

Pacientky s poruchou funkcie pečene

Sidretella je kontraindikovaná u žien so závažnými ochoreniami pečene. Pozri tiež časti 4.3 a 5.2.

Pacientky s poruchou funkcie obličiek

Sidretella je kontraindikovaná u žien so závažnou nedostatočnou obličiek alebo akútnym renálnym zlyhaním. Pozri tiež časti 4.3 a 5.2.

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

4.3 Kontraindikácie

Kombinovaná hormonálna antikoncepcia (CHC) sa nemá používať v nasledujúcich podmienkach. Ak sa niektorý z týchto stavov objaví prvý raz v priebehu používania CHC, používanie sa má okamžite prerušiť.

- Prítomnosť alebo riziko vzniku venózne tromboembólie (VTE).
 - Venózna tromboembólia – prítomná VTE (liečená antikoagulantami) alebo v anamnéze (napríklad 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 antikoagulantium).
 - Migréna s ložiskovými neurologickými symptómami v anamnéze.
 - Vysoké riziko vzniku arteriálnej tromboembólie z dôvodu viacerých rizikových faktorov (pozri časť 4.4) alebo prítomnosť jedného závažného rizikového faktora, ako napríklad:
 - diabetes mellitus s cievnymi symptómami.
 - závažná hypertenzia.
 - závažná dyslipoproteinémia.
- Závažné ochorenie pečene, prítomné alebo v anamnéze, až do návratu pečenej funkcie 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.
- Precitlivosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Sidretella je kontraindikovaná pre 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 Sidretelly 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 Sidretelly.
- V prípade podozrenia alebo potvrdenia VTE alebo ATE sa má užívanie CHC prerušiť. V prípade, že sa začne podávať antikoagulačná liečba, je potrebné užívať primeranú alternatívnu antikoncepciu z dôvodu teratogenity antikoagulačnej liečby (kumaríny).

Cirkulačné poruchy

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. Ostatné lieky, ako je Sidretella, môžu toto riziko zvyšovať až dvojnásobne. 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).

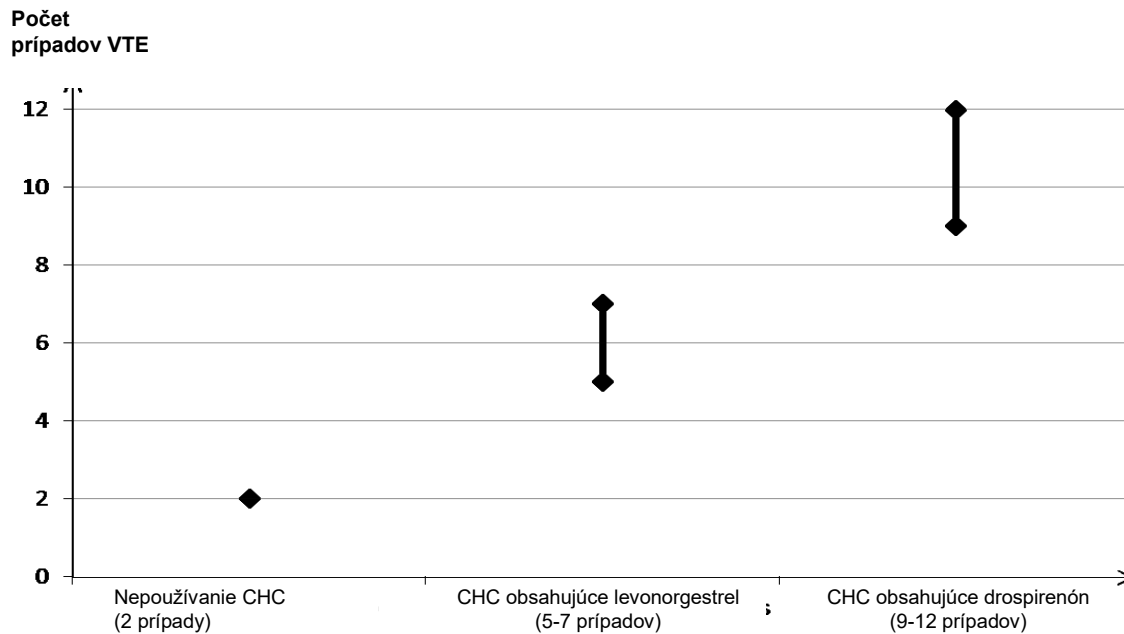
Odhaduje sa¹, že VTE sa vyskytne v priebehu jedného roka u 9 až 12 žien z 10 000 žien, ktoré používajú CHC obsahujúcu drospirenón, v porovnaní s približne 6² ženami, ktoré užívajú CHC obsahujúcu levonorgestrel.

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 (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.

Graf 1 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

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

Tabuľka 1 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 zvážiť, ak sú prítomné aj ďalšie rizikové faktory.

Dlhodobá imobilizácia, závažný chirurgický zákrok, akýkoľvek chirurgický zákrok na nohách alebo panve, neurochirurgický zákrok alebo závažný úraz.	V týchto prípadoch sa odporúča prerušiť používanie 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 používanie Sidretelly nepreruší včas, má sa zväžiť antitrombotická liečba.
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.	
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 kľúčových žíl a povrchovej tromboflebitídy pri vzniku alebo progresii venózne trombozy.

Musí sa zväžiť zvýšené riziko vzniku tromboembólie počas gravidity a najmä počas 6-týždňového obdobia šestonedelia (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 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 výskytu arteriálnej tromboembólie (infarkt myokardu) alebo cievej mozgovej udalosti (napr. prechodný ischemický záchvat, cievná 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 2). Sidretella 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 zväžiť jej celkové riziko. Ak sa pomer prínosov a rizík považuje za negatívny, CHC sa nemá predpisovať (pozri časť 4.3).

Tabuľka 2 Rizikové faktory pre vznik 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 lupus erythematosus.

Príznaky ATE

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

Príznaky cievnej mozgovej príhody môžu zahŕňať:

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

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

Príznaky infarktu myokardu (MI) môžu zahŕňať:

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

- rýchly alebo nepravidelný srdcový rytmus.

Nádory

V niektorých epidemiologických štúdiách bolo hlásené zvýšené riziko rakoviny krčka maternice u žien, ktoré dlhodobo (> 5 rokov) užívali COC. 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 (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 v minulosti užívali COC, 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 abdominálnej oblasti, zväčšenia pečene alebo príznakov intraabdominálneho krvácania u žien užívajúcich COC sa má v diferenciálnej diagnóze uvažovať o nádore pečene.

Riziko výskytu endometriálneho a ovariálneho karcinómu je znížené pri užívaní vysokodávkovej COC (50 µg etinylestradiolu). Zatiaľ sa nepotvrdilo, či sa to týka aj nízкодávkovej COC.

Ostatné stavy

Gestagénová zložka Sidretelly je antagonistom aldosterónu s vlastnosťami šetriacimi draslík. Vo väčšine prípadov sa nepredpokladá zvýšenie hladín draslíka. V klinickej štúdií sa však mierne, ale nevýznamne zvýšili hladiny draslíka v sére u niektorých pacientok s miernym alebo stredne závažným poškodením 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.

Exogénne estrogény môžu vyvolať alebo zhoršiť príznaky hereditárneho a získaného angioedému.

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 existujúcej hypertenzie a 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 to uzná za vhodné, užívanie COC je možné obnoviť po dosiahnutí normálnych hodnôt krvného tlaku antihypertenznou liečbou.

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

U žien s hereditárnym angioedémom môžu exogénne estrogény vyvolať alebo zhoršiť jeho symptómy.

Pri akútnych a chronických poruchách pečenečných funkcií môže byť nevyhnutné, aby sa užívanie COC prerušilo dovtedy, kým sa markery pečenečných funkcií vrátia na normálne hodnoty. Recidíva cholestatickej žltacky 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). Ale diabetičky užívajúce COC majú byť starostlivo sledované, najmä na začiatku užívania COC.

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

Niekedy sa môže objaviť chloazma a to najmä u žien, ktoré majú v anamnéze chloasmu 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/konzultácie

Pred začatím užívania alebo opätovným nasadením Sidretelly sa má vyšetriť kompletná zdravotná anamnéza (vrátane rodinnej anamnézy) a musí sa vylúčiť gravidita. Má sa zmerať krvný tlak a vykonať zdravotná prehliadka podľa kontraindikácií (pozri časti 4.3) a upozornení (pozri časť 4.4). Je dôležité ženu upozorniť na informácie o venóznjej a arteriálnej trombóze vrátane rizika používania Sidretelly 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 prispôbiť 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 porúch (pozri časť 4.2) alebo súbežného užívania ďalších liekov (pozri časť 4.5).

Zníženie kontroly cyklu

Pri užívaní všetkých 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 pokračuje 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.

Sidretella obsahuje 44 mg monohydrátu laktózy v tablete. Pacientky so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

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

4.5 Liekové a iné interakcie

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

Účinky ďalších liekov na užívanie Sidretelly

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

Manažment

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

Krátkodobá liečba

Ženy užívajúce liečivá indukujúce enzýmy musia dočasne okrem COC používať navyše bariérovú alebo inú metódu antikoncepcnej ochrany. Bariérová metóda sa musí používať počas celého obdobia súbežnej liečby a počas 28 dní od jej ukončenia. Ak súbežné podávanie lieku trvá aj po využití tabliet z blistrového balenia COC, užívanie z ďalšieho balenia COC sa musí začať hneď po predošlom bez zvyčajného intervalu bez užívania tabliet.

Dlhodobá liečba

Ženám dlhodobo užívajúcim liečivá indukujúce pečeňové enzýmy sa odporúča iná, spoľahlivá nehormonálna metóda antikoncepcie.

V literatúre boli opísané nasledovné interakcie.

Látky, ktoré zvyšujú klírens kombinovanej perorálnej antikoncepcie (účinnosť COC znížená indukciou enzýmov), napr.:

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

Látky s premenlivým vplyvom na klírens kombinovanej perorálnej antikoncepcie

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

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

Látky znižujúce klírens COC (inhibítory enzýmov)

Klinický význam možných interakcií s inhibítormi enzýmov nie je známy.

Súbežné podávanie silných inhibítorov CYP3A4 môže zvyšovať koncentrácie estrogénu a/alebo gestagénov v plazme.

V štúdií s opakovaným podávaním kombinácie drospirenonu (3 mg/deň)/ etinylestradiolu (0,02 mg/deň) súbežne s ketokonazolom, silným inhibítorom CYP3A4, počas 10 dní zvýšilo $AUC_{(0-24h)}$ drospirenonu a etinylestradiolu 2,7-násobne a 1,4-násobne, v uvedenom poradí.

Zistilo sa, že dávky etorikoxibu 60 až 120 mg/deň, ak sa užívajú súbežne s CHC obsahujúcimi 0,035 mg etinylestradiolu, zvyšujú koncentrácie etinylestradiolu v plazme 1,4 až 1,6-násobne, v uvedenom poradí.

Účinky Sidretelly na užívanie iných liekov

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

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

Klinické údaje naznačujú, že etinylestradiol inhibuje klírens substrátov enzýmu CYP1A2, čo vedie k miernemu (napr. teofylín) alebo strednému (napr. tizanidín) zvýšeniu ich koncentrácií v plazme.

Iné interakcie

U pacientok, ktoré nemajú obličkovú nedostatočnosť, súbežné užívanie drospirenonu a ACE inhibítorov alebo nesteroidných antiflogistík (NSAID) nepreukázalo významný vplyv na hladinu draslíka v sére. Súbežné užívanie Sidretelly a antagonistov aldosterónu alebo diuretík šetriacich draslík sa však neskúmalo. V tomto prípade sa má koncentrácia draslíka v sére stanoviť počas prvého liečebného cyklu. Pozri tiež časť 4.4.

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).

Preto musia užívatelky Sidretelly prejsť na alternatívnu metódu antikoncepcie (napr. antikoncepciu obsahujúcu len gestagén alebo nehormonálne metódy) pred začatím liečby týmito kombinovanými liekovými režimami. Sidretellu možno znovu začať užívať 2 týždne po ukončení liečby týmito kombinovanými liekovými režimami.

Laboratórne vyšetrenia

Užívanie antikoncepčných steroidov môže ovplyvniť výsledky niektorých laboratórných testov vrátane biochemických parametrov pečenej, 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. Drospirenon svojím miernym antimineralokortikoidným pôsobením zapríčiňuje zvýšenie aktivity renínu v plazme a aldosterónu v plazme.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Sidretella nie je indikovaná počas gravidity.

Ak v priebehu užívania Sidretelly žena otehotnie, 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 užíwanej 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 Sidretelly počas gravidity sú príliš obmedzené na to, aby sa mohli vyvodit' závery týkajúce sa negatívneho pôsobenia Sidretelly na graviditu, na zdravie plodu alebo novorodenca. V súčasnosti nie sú dostupné žiadne významné epidemiologické údaje. Pri opätovnom začatí užívania Sidretelly 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 a/alebo ich metabolitov. Tieto množstvá môžu mať vplyv na dieťa.

4.7 O vplyvnenie 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 spojené s užívaním COC pozri tiež časť 4.4.

V priebehu užívania 0,02 mg etinylestradiolu a 3 mg drospirenónu boli hlásené nasledovné nežiaduce reakcie.

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

Trieda orgánových systémov	Frekvencia výskytu nežiaducich reakcií			
	časté ≥ 1/100 až < 1/10	menej časté ≥ 1/1 000 až < 1/100	zriedkavé ≥ 1/10 000 až < 1/1 000	neznáme (z dostupných údajov)
Infekcie a nákazy		kandidóza herpes simplex		
Poruchy imunitného systému		alergická reakcia	astma	zhoršenie príznakov hereditárneho a získaného angioedému
Poruchy metabolizmu a výživy		zvýšená chuť do jedla		

Psychické poruchy	emocionálna labilita	depresia nervozita poruchy spánku		
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy	parestézia vertigo		
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 seborea poruchy kože	nodózný erytém multiformný erytém	
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 citlivosť 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 Pap 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		

MedDRA terminológia je najvhodnejšia na popis jednotlivých reakcií a jej symptómov a súvisiacich stavov.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

U žien užívajúcich CHC sa pozorovalo zvýšené riziko vzniku arteriálnych a venózných trombotických a tromboembolických udalostí vrátane infarktu myokardu, cievnej mozgovej príhody, prechodných ischemických záchvatov, venózneho tromboembolizmu 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:

- venózne tromboembolické poruchy.
- arteriálne tromboembolické poruchy.
- hypertenzia.
- nádory pečene.
- výskyt alebo zhoršenie stavov, pri ktorých súvislosť s užívaním COC nie je presvedčivá: Crohnova choroba, ulcerózna kolitída, epilepsia, endometrióza, 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 kombinovanú 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. Kauzalita vzhľadom na užívanie COC nie je známa. Ďalšie informácie sa uvádzajú v častiach 4.3 a 4.4.

Interakcie

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

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

4.9 Predávkovanie

Doposiaľ nie sú skúsenosti s predávkovaním Sidretellou. Na základe celkových skúseností s kombinovanou perorálnou antikoncepciou by sa mohli v prípade predávkovania vyskytnúť tieto príznaky: nauzea, vracanie a krvácanie z vysadenia.

Krvácanie z vysadenia sa môže vyskytnúť aj u dievčat pred menarché, ak náhodou užijú liek.

Antidotá neexistujú a ďalšia liečba má byť symptomatická.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

ATC kód: G03AA12

Pearlov index (zlyhanie antikoncepcnej metódy): 0,11 (95 % horná obojstranná medza spoľahlivosti: 0,60).

Celkový Pearlov index (zlyhanie antikoncepcnej metódy + zlyhanie pacientky): 0,31 (95 % horná obojstranná medza spoľahlivosti: 0,91).

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

Sidretella je kombinovaná perorálna antikoncepcia obsahujúca etinylestradiol a gestagén drospirenón. V terapeutickom dávkovaní má drospirenón tiež antiandrogénne a mierne antimineralokortikoidné 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 antimineralokortikoidné vlastnosti Sidretelly vedú k miernemu antimineralokortikoidnému 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 hodín. Drospirenón sa viaže na sérový albumín a neviaže sa na globulín viažuci pohlavné hormóny (sex hormone binding globulin, SHBG) ani na globulín viažuci kortikoidy (corticoid binding globulin, 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 zdanlivý distribučný objem drospirenónu je $3,7 \pm 1,2$ l/kg.

Biotransformácia

Drospirenón sa po perorálnom podaní metabolizuje v rozsiahlej miere. Hlavnými metabolitmi v plazme sú kyslá forma drospirenónu, ktorá vzniká otvorením laktónového kruhu a 4,5-dihydrodrospirenón-3-sulfát, ktorý vzniká redukciou a následnou sulfatáciou. Drospirenón podlieha tiež oxidatívne metabolizmu katalyzovaného CYP3A4.

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

Eliminácia

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

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 miernym poškodením 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 závažným poškodením 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 miernym a stredne závažným poškodením funkcie obličiek. Liečba drospirenónom nepreukázala žiadny klinicky významný vplyv na koncentráciu draslíka v sére.

Účinok poruchy funkcie pečene

U dobrovoľníčok so stredne závažným poškodením funkcie pečene bol v štúdiu s jednorazovou dávkou pozorovaný približne 50 % pokles v perorálnom klírense (Cl/F) v porovnaní s dobrovoľníčkami s normálnou funkciou pečene. Pozorované zníženie klírensu drospirenónu u dobrovoľníčok so stredne závažným poškodením 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 drospirenón je u pacientok s miernym alebo stredne závažným poškodením funkcie pečene (trieda B Childovho-Pughovho skóre) dobre tolerovaný.

Etnické skupiny

Neboli pozorované klinicky významné rozdiely vo farmakokinetike drospirenónu a etinylestradiolu medzi Japonkami a ženami bielej rasy.

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 prvého prechodu pečeňou 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

Etinylestradiol podlieha významnému metabolizmu prvého prechodu v čreve a pečeni. Etinylestradiol sa metabolizuje prevažne prostredníctvom hydroxylácie aromatického kruhu, ale viaceré vytvorených rozdielnych hydroxylovaných a metylovaných metabolitov sa nachádza v neviazanej forme a vo forme konjugátov s glukuronidmi a sulfátmi. Metabolický klírens etinylestradiolu je približne 5 ml/min/kg. *In vitro*, etinylestradiol je reverzibilný inhibítor CYP2C19, CYP1A1 a CYP1A2, rovnako ako aj 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 žľazou 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 2,0 až 2,3-násobne.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

U laboratórnych zvierat sa účinky drospirenónu 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 drospirenónu prekračujúcich tie, ktoré sú prítomné u žien užívajúcich Sidretellu 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

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2022/05691-Z1B
predželatinovaný škrob (kukuričný)
povidón
sodná soľ kroskarmelózy
polysorbát 80
stearát horečnatý

Filmová vrstva:
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

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Pretlačovacie 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.

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Zentiva, k.s.
U kabelovny 130
102 37 Praha 10 – Dolní Měcholupy
Česká republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

17/0294/10-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 21. mája 2010

Dátum posledného predĺženia registrácie: 23. augusta 2017

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

05/2023