

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Sirmya 2 mg/0,03 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 2 mg dienogestu a 0,03 mg etinylestradiolu.

Pomocná látka so známym účinkom

Každá filmom obalená tableta obsahuje 71 mg laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Biela cylindrická bikonvexná filmom obalená tableta s priemerom 6 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Perorálna antikoncepcia.

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

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Spôsob podávania:

perorálne použitie

Dávkovanie

Ako užívať Sirmyu

Tablety sa musia užívať v poradí vytlačenom na blistri denne v rovnakom čase, ak je to potrebné, zapijú sa vodou. Jedna tableta sa musí užívať denne počas 21 po sebe nasledujúcich dní. Ďalšie balenie sa musí začať užívať po 7-dňovom intervale bez tabliet, v priebehu ktorého obvykle dochádza ku krvácaniu z vynechania. Typický čas nástupu krvácania je 2 až 3 dni po poslednej tablete a nemusí sa skončiť pred začatím užívania ďalšieho balenia.

Ako začať užívať Sirmyu

- *Bez predchádzajúceho užívania hormonálnej antikoncepcie (v predchádzajúcom mesiaci)*

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

- *Prechod z iného kombinovaného perorálneho kontraceptíva (COC)*

Žena má začať užívať Sirmyu nasledujúci deň po užití poslednej hormóny obsahujúcej tablety jej predošlého COC, ale najneskôr v deň, ktorý nasleduje po zvyčajnom intervale bez užívania tabliet alebo po intervale keď užíva tablety bez hormónov jej predchádzajúceho COC.

- *Prechod z vaginálneho krúžku alebo transdermálnej náplasti*

Žena má začať užívanie Sirmye najlepšie hneď v deň odstránenia posledného vaginálneho krúžku alebo transdermálnej náplasti, ale najneskôr v deň, na ktorý by pripadala ďalšia aplikácia.

- *Prechod z výhradne gestagénovej antikoncepcie (tableta s gestagénom injekcia, implantát) alebo z vnútro maternicového telieska (IUS – intrauterine system) uvoľňujúceho gestagén*

Žena môže prejsť z gestagénovej tablety na kombinovanú kontracepčnú tabletu (z implantátu alebo IUS v deň jeho odstránenia, z injekcií, kedy by mala byť podaná ďalšia injekcia) ľubovoľný deň, ale vo všetkých týchto prípadoch je potrebné počas prvých 7 dní užívania tabliet používať navyše bariérovú metódu.

- *Užívanie po potrate v prvom trimestri*

Žena môže začať užívať Sirmyu okamžite. V tomto prípade nie sú potrebné žiadne ďalšie antikoncepčné opatrenia.

- *Užívanie po pôrode a po potrate v druhom trimestri*

Sirmya sa odporúča začať užívať 21 až 28 dní po pôrode alebo potrate v druhom trimestri. Ak sa začne s užívaním neskôr, vyžadujú sa doplnkové bariérové metódy počas prvých 7 dní užívania tabliet. Ak však už predtým došlo k pohlavnému styku, je potrebné pred začatím užívania COC vylúčiť graviditu alebo odložiť užitie do prvého menštruačného cyklu.

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 narušená. Žena má užiť tabletu hneď, ako si spomenie a ďalšie tablety užívať vo zvyčajnom čase.

Ak sa užitie ktorejkoľvek tablety oneskorí **o viac ako 12 hodín**, antikoncepčná ochrana sa môže znížiť. V takomto prípade sa môže riadiť podľa nasledovných dvoch základných pravidiel:

1. Užívanie tabliet sa nesmie prerušiť na dobu dlhšiu ako 7 dní.
2. Na dosiahnutie zodpovedajúcej supresie osi hypotalamus-hypofýza-vaječníky, je nevyhnutné tablety užívať aspoň 7 dní bez prerušenia.

Na základe týchto pravidiel sa môžu poskytnúť nasledujúce odporúčania pre každodennú prax:

- *Vynechanie tablety v 1. týždni*

Používateľka musí užiť poslednú vynechanú tabletu hneď ako si spomenie, aj keby to znamenalo užitie dvoch tabliet súčasne. Potom pokračuje v užívaní tabliet v obvyklom čase. Navyše je potrebné používať v nasledujúcich 7 dňoch bariérovú metódu antikoncepcie, napr. prezervatív. Ak došlo v predchádzajúcich 7 dňoch k pohlavnému styku, je potrebné zvážiť možnosť otehotnenia. Čím viac tabliet bolo vynechaných a čím bližšie boli tieto tablety k pravidelnému intervalu bez užívania tabliet, tým väčšie je riziko otehotnenia.

- *Vynechanie tablety v 2. týždni*

Používateľka musí užiť poslednú vynechanú tabletu hneď ako si spomenie, aj keby to znamenalo užitie dvoch tabliet súčasne. Potom pokračuje v užívaní tabliet v obvyklom 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, musí sa jej odporučiť použitie ďalšieho antikoncepčného opatrenia počas siedmich dní.

- **Vynechanie tablety v 3. týždni**

Vzhľadom na nastávajúci interval 7 dní bez užívania tabliet je riziko zníženia spoľahlivosti antikoncepcie veľké. Avšak upravením schémy užívania tabliet je možné predísť zníženiu antikoncepcnej ochrany. Ak bude žena postupovať podľa niektorého z dvoch nasledovných postupov, nie sú potrebné žiadne doplnkové antikoncepčné opatrenia, za predpokladu, že počas predchádzajúcich 7 dní užívala tablety pravidelne. Pokiaľ nie, postupuje sa podľa prvého z nasledujúcich dvoch postupov a v priebehu nasledujúcich 7 dní bude potrebné použiť ďalšiu antikoncepčnú metódu.

1. Používateľka musí užiť poslednú vynechanú tabletu hneď ako si spomenie, aj keby to znamenalo užitie dvoch tabliet súčasne. Potom pokračuje v užívaní tabliet v obvyklom čase. Užívať tablety z nasledujúceho blistra potom začne okamžite po využití súčasne používaného blistra, t.j. medzi baleniami nie je žiadna prestávka bez užívania tabliet. Žena pravdepodobne nedostane krvácanie z vysadenia pred doužívaním druhého blistra, ale počas užívania tabliet môže dôjsť k špineniu alebo medzimenštruačnému krvácaniu.
2. Žene možno tiež poradiť, aby ukončila užívanie tabliet zo súčasne používaného blistra. Potom má nasledovať interval najviac 7 dní bez užívania tabliet vrátane dní, keď boli tablety vynechané a následne má pokračovať v užívaní tabliet z ďalšieho blistra.

Ak žena zabudla užiť niekoľko tabliet a následne sa nedostaví krvácanie z vysadenia v prvom normálnom intervale bez užívania tabliet, musí sa zväžiť možnosť gravidity.

Postup v prípade gastrointestinálnych ťažkostí

V prípade závažných gastrointestinálnych ťažkostí (napr. vracanie a hnačka) nemusí byť vstrebávanie úplné a majú sa použiť ďalšie antikoncepčné opatrenia. Ak počas 3-4 hodín po užití tablety dôjde k vracaniu, má sa čo najskôr užiť nová tableta. Pokiaľ sa tableta užije po viac ako 12 hodinách, treba dodržať pokyny týkajúce sa vynechania tablety, ako je opísané v časti 4.2 „Postup pri vynechaní tabliet“. Ak žena nechce narušiť poradie tabliet v súčasnom balení, musí užiť tabletu (alebo viac tabliet) z ďalšieho balenia.

Ako oddialiť krvácanie z vysadenia

Ak chce žena oddialiť krvácanie, musí pokračovať v užívaní tabliet z ďalšieho blistra lieku Sirmya ihneď po ukončení užívania súčasného blistra bez prestávky. Užívanie tabliet z druhého balenia môže pokračovať podľa želania až do využitia druhého balenia. Počas tohto času sa u ženy môže objaviť medzimenštruačné krvácanie alebo špinenie. Po sedemdňovom intervale bez užívania tabliet potom žena opäť pokračuje v pravidelnom užívaní tabliet Sirmye.

Ak chce žena presunúť začiatok menštruačného cyklu na iný deň v týždni, môže interval bez tabliet podľa potreby skrátiť o toľko dní, o koľko chce. Avšak, čím kratší je interval bez tabliet, tým väčšie je riziko, že nedôjde k menštruácii a že sa vyskytne špinenie alebo intermenštruačné krvácanie počas užívania druhého balenia (podobne ako v prípade oddialenia menštruačného krvácania).

Osobitné populácie

Pediatrická populácia

Sirmya je indikovaná až po menarché.

Staršie ženy

Neaplikuje sa. Sirmya nie je indikovaná u žien po menopauze.

Pacientky s poruchou funkcie pečene

U žien so závažným ochorením pečene je Sirmya kontraindikovaná (pozri časť 4.3 „Kontraindikácie“).

Pacientky s poruchou funkcie obličiek

Použitie Sirmye nebola skúmané osobitne u pacientok s poruchou funkcie obličiek. Dostupné údaje nenaznačujú potrebu zmeny v liečbe v tejto populácii.

4.3 Kontraindikácie

Kombinovaná hormonálna antikoncepcia (CHC) sa nemá užívať pri nasledujúcich stavoch. Ak sa niektorý z týchto stavov objaví prvýkrát v priebehu užívania CHC, užívanie sa musí okamžite ukončiť.

- Prítomnosť alebo riziko vzniku venózne tromboembólie (VTE)
 - Venózna tromboembólia - prítomná VTE (liečená antikoagulantami) alebo v anamnéze (napr. trombóza hĺbkových žíl (DVT) alebo pľúcna embólia (PE)).
 - Známa dedičná alebo získaná predispozícia na vznik venózne tromboembólie, ako napríklad rezistencia voči APC (vrátane faktora V Leiden), deficiencia antitrombínu-III, deficiencia proteínu C, deficiencia proteínu S.
 - Závažný chirurgický zákrok s dlhodobou imobilizáciou (pozri časť 4.4).
 - Vysoké riziko vzniku VTE z dôvodu viacerých rizikových faktorov (pozri časť 4.4).
- Prítomnosť alebo riziko vzniku arteriálnej tromboembólie (ATE)
 - Arteriálna tromboembólia - prítomná arteriálna tromboembólia, alebo 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 prítomnosti jedného závažného rizikového faktora, ako napríklad:
 - diabetes mellitus s cievnyymi symptómami
 - závažná hypertenzia
 - závažná dyslipoproteinémia
- Pankreatitída a závažná hypertriglyceridémia alebo pozitívna anamnéza u ženy.
- Závažné ochorenie pečene alebo pozitívna anamnéza u ženy, pokiaľ sa výsledky testov funkcie pečene nevrátili na referenčné hodnoty.
- Prítomné tumory pečene alebo tumory v anamnéze (benígne alebo malígne).
- Existujúce tumory závislé od hladiny pohlavných steroidov alebo podozrenia na ne (napr. tumory pohlavných orgánov alebo prsníkov).
- Vaginálne krvácanie nediagnostikovaného pôvodu
- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Súbežné užívanie Sirmye s liekmi obsahujúcimi ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir, liekmi obsahujúcimi glekaprevir/pibrentasvir alebo sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir je kontraindikované (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 Sirmye sa má so ženou prekonzultovať.

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

V prípade podozrenia alebo potvrdeného VTE alebo ATE má byť užívanie CHC prerušené. V prípade zahájenia antikoagulačnej liečby má byť zahájená adekvátna alternatívna antikoncepcia z dôvodu teratogenity antikoagulačnej liečby (kumaríny).

- Poruchy cirkulácie

Riziko vzniku venózne tromboembólie (VTE)

Používanie ktorejkoľvek kombinovanej hormonálnej antikoncepcie (CHC) zvyšuje riziko venózne tromboembólie (VTE) v porovnaní s jej nepoužívaním. **Liaky, ktoré obsahujú levonorgestrel, norgestimát alebo norethisterón, sú spojené s najnižším rizikom vzniku VTE. Iné lieky, ako napríklad Sirmya, môžu mať toto riziko až 1,6 násobne vyššie.**

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 trvajúcom 4 týždne alebo dlhšie.

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

Epidemiologické štúdie u žien, ktoré používajú nízкодávkovú kombinovanú hormonálnu antikoncepciu (<50 µg etinylestradiolu), ukázali, že VTE sa vyskytuje približne u 6 až 12 žien z 10 000 v priebehu jedného roka.

Odhaduje sa, že VTE sa vyskytne v priebehu jedného roka u približne 6¹ žien 10 000 žien, ktoré používajú CHC obsahujúcu nízku dávku levonorgestrel.

Odhaduje sa², že VTE sa vyskytne v priebehu jedného roka u približne 8 až 11 žien z 10 000 žien, ktoré používajú CHC obsahujúcu dienogest a etinylestradiol.

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

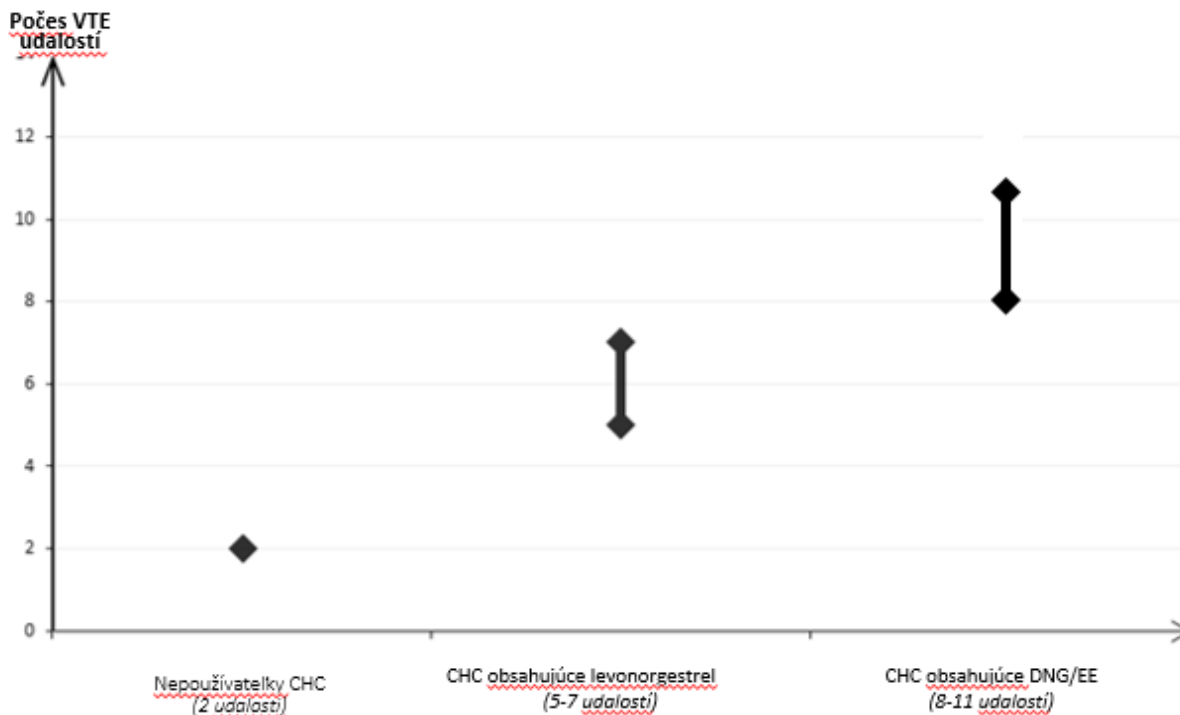
VTE sa môže v 1-2 % prípadov skončiť smrťou.

¹

Počet VTE udalostí u 10 000 žien počas jedného roka

¹ 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.

² Údaje z metaanalýzy odhadujú, že riziko VTE u užívateľiek Sirmye je mierne vyššie v porovnaní s užívateľkami COC obsahujúcimi levonorgestrel (pomer rizika 1,57 s rizikom v rozmedzí od 1,07 do 2,30)



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 u ženy s ďalšími rizikovými faktormi, najmä ak má viacero rizikových faktorov (pozri tabuľku).

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

Tabuľka: Rizikové faktory vzniku VTE

Rizikový faktor	Poznámka
Obezita (index telesnej hmotnosti nad 30 kg/m ²)	Riziko sa výrazne zvyšuje so zvyšovaním BMI. Obzvlášť dôležité je to potrebné 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 náplasti/tablety/krúžku (v prípade plánovaného chirurgického zákroku najmenej štyri týždne pred zákrokom) a pokračovať v ňom najskôr dva týždne po úplnom obnovení pohyblivosti. Má sa používať iný spôsob antikoncepcie, aby sa zabránilo neželanej gravidite. Ak sa užívanie Sirmye 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 dispozíciu, 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 kĺčových žíl a povrchovej tromboflebitídy pri vzniku alebo progresii venózne trombozy.

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

Príznaky VTE (trombóza hĺbkových žíl a pľúcna embólia)

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

Príznaky trombozy hĺbkových žíl (DVT) môžu zahŕňať:

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

Príznaky pľúcnej embólie (PE) môžu zahŕňať:

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

Niektoré z týchto príznakov (napríklad „dýchavičnosť“, „kašeľ“) sú nešpecifické a môžu byť nesprávne interpretované ako bežnejšie alebo menej závažné udalosti (napr. 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). Sirmya je kontraindikovaná, ak má žena jeden závažný alebo viacero rizikových faktorov vzniku ATE, ktoré ju vystavujú vysokému riziku vzniku arteriálnej trombozy (pozri časť 4.3). Ak má žena viac než jeden rizikový faktor, zvýšenie rizika môže byť väčšie než súčet jednotlivých faktorov - v takomto prípade sa má zväziť jej celkové riziko. Ak sa pomer prínosov a rizík považuje za negatívny, CHC sa nemá predpisovať (pozri časť 4.3).

Tabuľka: Rizikové faktory pre vznik ATE

Rizikový faktor	Poznámka
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, choroba 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, 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 zaznamenané zvýšené riziko rakoviny krčka maternice u dlhodobých užívateľiek COC, pretrvávajúca však rozdielnosť názorov na to, do akej miery sa dajú tieto

nálezy pripísať skresľujúcim vplyvom ako je sexuálne správanie a iným faktorom, ako je ľudský papilomavírus (HPV).

Metaanalýza 54 epidemiologických štúdií uvádza, že sa mierne zvýšilo relatívne riziko (RR=1,24) diagnostikovania rakoviny prsníka u žien súčasne užívajúcich COC. Zvýšené riziko postupne mizne v priebehu 10 rokov po ukončení užívania COC. Pretože výskyt rakoviny prsníka je u žien do 40 rokov zriedkavý, zvýšený počet diagnostikovanej rakoviny prsníka u žien, ktoré užívajú alebo užívali COC je v pomere k celkovému riziku rakoviny prsníka malý.

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

Malignity môžu ohroziť život alebo mať dokonca fatálne následky.

- Ostatné stavy

U žien, ktoré majú hypertriglyceridémiu alebo ktoré majú toto ochorenie v rodinnej anamnéze môžu počas užívania COC mať zvýšené riziko vzniku pankreatitídy.

Aj keď sa u mnohých žien užívajúcich COC zaznamenalo ľahké zvýšenie krvného tlaku, klinicky významné zvýšenia sú zriedkavé. Avšak v prípade, že sa dôjde ku klinicky významnej hypertenzii pri užívaní COC je lepšie, keď lekár v rámci opatrnosti kombinované perorálne kontraceptívum vysadí a lieči hypertenziu. Ak lekár uzná za vhodné, je možné COC znovu nasadiť po dosiahnutí normálnych hodnôt krvného tlaku v dôsledku antihypertenznej liečby. Ak sú v priebehu užívania COC u predtým existujúcej hypertenzie hodnoty krvného tlaku stále zvýšené, alebo významné zvýšenie krvného tlaku neodpovedá adekvátne na liečbu vysokého tlaku, musí sa COC prestať užívať.

Pri gravidite a užívaní COC sa hlásil výskyt alebo zhoršenie nasledujúcich stavov, ale dôkaz súvislosti s COC je nepresvedčivý: žltacka a/alebo svrbenie súvisiace s cholestázou, tvorba žlčových kameňov, porfýria, systémový lupus erythematosus, hemolyticko-uremický syndróm, Sydenhamova chorea, herpes gestationis, strata sluchu spôsobená otosklerózou.

Exogénne estrogény môžu vyvolať alebo zhoršiť príznaky dedičného a získaného angioedému. Ukončenie užívania COC môže byť nevyhnutné pri akútnych a chronických poruchách pečeneových funkcií až do doby, keď sa hodnoty pečeneových funkcií vrátia na normálne hodnoty. Ukončenie užívania COC takisto vyžaduje recidíva cholestatickej žltacky a/alebo svrbenie súvisiace s cholestázou, ktoré sa prvý raz objavilo v gravidite alebo počas predchádzajúceho užívania pohlavných hormónov.

Napriek tomu, že COC môžu mať vplyv na periférnu rezistenciu na inzulín a na glukózovú toleranciu, neexistuje dôkaz, že je u diabetičiek, užívajúcich nízкодávkovú COC (obsahujúcich <0,05 mg etinylestradiolu), nutné zmeniť terapeutický režim. V každom prípade sa však diabetičky užívajúce COC musia starostlivo sledovať, najmä na začiatku užívania COC.

Počas užívania COC bolo hlásené zhoršenie epilepsie, Crohnovej choroby a ulceróznej kolitídy.

Ojedinele sa môže objaviť chloazma a to najmä u žien, ktoré majú v anamnéze chloasma gravidarum. Ženy, ktoré majú predispozíciu na vznik chloazmy, sa majú počas užívania COC vyhýbať slneniu a expozícii 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 vyšetrenie/konzultácia

Pred prvým alebo opakovaným začatím užívania Sirmye je potrebné získať od pacientky úplnú medicínsku anamnézu (vrátane rodinnej) a musí sa vylúčiť gravidita. Má sa zmerať krvný tlak a vykonať lekárske vyšetrenie s ohľadom na kontraindikácie (pozri časť 4.3) a osobitné upozornenia (pozri časť 4.4). Je dôležité ženu upozorniť na informácie o venóznej a arteriálnej trombóze vrátane rizika užívania Sirmye v porovnaní s inými COC, 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.

Zníženie účinnosti

Účinnosť kombinovanej perorálnej antikoncepcie sa môže znížiť v prípade napr. vynechania tabliet (pozri časť 4.2), pri gastrointestinálnych poruchách (pozri časť 4.2) a pri súbežnom užívaní liekov (pozri časť 4.5).

Zníženie kontroly cyklu

Užívanie ktoréhokoľvek COS môže spôsobiť nepravidelné krvácanie (špinenie alebo intermenštruačné krvácanie), predovšetkým v priebehu niekoľkých prvých mesiacov liečby. Z toho dôvodu sa musí vyšetrenie nepravidelného krvácania oddialiť, kým sa nevyvinie hormonálna rovnováha; čo zvyčajne trvá tri cykly.

Ak nepravidelné krvácanie pokračuje alebo sa objaví po období pravidelných cyklov, musí sa zvážiť možnosť nehormonálnej príčiny a vykonať 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 užívala podľa pokynov opísaných v časti 4.2, je nepravdepodobné, že je žena gravidná. Ak sa však COC neužívala podľa týchto odporúčaní pred prvým vynechaným krvácaním alebo ak nedošlo ku krvácaniu z vysadenia dva razy, je potrebné pred ďalším užívaním COC vylúčiť graviditu.

Upozornenie týkajúce sa pomocných látok

Sirmya obsahuje laktózu. Pacientky so zriedkavými dedičnými problémami intolerancie galaktózy, laktózy alebo glukózo-galaktózy, malabsorpcie, nesmú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Poznámka: je potrebné preskúmať informácie o predpisovaní súbežne užívaných liekov, aby bolo možné identifikovať možné interakcie.

- Vplyv iných liekov na Sirmyu

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

Vedenie liečby

Indukciu enzýmov je možné pozorovať už po niekoľkých dňoch liečby. Maximálna indukcia enzýmov je obecné pozorovaná v priebehu niekoľkých týždňov. Po ukončení liečby môže byť indukcia enzýmov zachovaná ešte v priebehu asi 4 týždňov.

Krátkodobá liečba

Ženy liečené prípravkami, ktoré indukujú enzýmy by mali navyše dočasne používať bariérovú metódu alebo inú kontracepčnú metódu k COC. Bariérová metóda sa musí používať počas celej doby súbežnej farmakologickej liečby a nasledujúcich 28 dní po jej ukončení. Ak liečba zasiahne do obdobia ukončenia užívania tabliet COC zo súčasného balenia, potom sa ďalšie balenie COC má začať užívať bez obvyklého intervalu bez užívania tabliet.

Dlhodobá liečba

Počas dlhodobej liečby liekmi, ktoré indukujú pečenevé enzýmy sa u týchto žien odporúča použiť inú účinnú nehormonálnu metódu antikoncepcie.

Látky zvyšujúce klírens COC (znižujú účinnosť COC indukciou enzýmov), napr.:

Barbituráty, karbamazepín, fenytoín, primidón, rifampicín a pravdepodobne tiež felbamát, grizeofulvín, oxkarbazepín, topiramát a prípravky obsahujúce ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*).

Látky s variabilnými účinkami na klírens COC napr.:

Mnoho kombinácií inhibítorov HIV/HCV proteázy a nenukleozidových inhibítorov reverznej transkriptázy môže pri súčasnom podávaní COC zvýšiť alebo znížiť plazmatické koncentrácie estrogénu a progestínu. Výsledný dopad týchto zmien môže byť v niektorých prípadoch klinicky dôležitý. Preto by pri predpisovaní mali byť brané do úvahy súčasne podávané lieky proti HIV/HCV k identifikácii potenciálnych interakcií o súčasne podávaných liekoch a všetkých súvisiacich doporučení. V prípade akýchkoľvek pochybností by ženy liečené inhibítormi proteázy alebo nenukleozidovými inhibítormi reverznej transkriptázy mali používať ďalšiu bariérovú metódu kontracepcie.

Látky znižujúce klírens COC (inhibitory enzýmov):

Klinický význam možných interakcií s inhibítormi enzýmov zostáva neznámy.

Súčasné podávanie silných inhibítorov CYP3A4 môže zvýšiť plazmatické koncentrácie estrogénu alebo progestínu alebo oboch.

Preukázalo sa, že súbežné užívanie etorikoxibu v dávke 60 až 120 mg/deň a kombinovanej perorálnej antikoncepcie obsahujúcej 0,035 mg etinylestradiolu zvyšuje plazmatickú koncentráciu etinylestradiolu 1,4-až 1,6-násobne.

- Vplyv Sirmye na iné lieky

COC môžu ovplyvňovať metabolizmus niektorých ďalších liečiv. Podľa toho sa môžu plazmatické a tkanivové koncentrácie buď zvýšiť (napríklad u cyklosporínu) alebo znížiť (napríklad u lamotrigínu).

Na základe *in vitro* údajov, je však inhibícia CYP enzýmov dienogestom v terapeutických dávkach nepravdepodobná.

Klinické údaje naznačujú, že etinylestradiol inhibuje klírens substrátov CYP1A2, čo vedie k miernemu (napr. u teofylínu) alebo strednému (napr. u tizanidínu) zvýšeniu ich plazmatických koncentrácií.

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 užívateľky Sirmye pred začiatkom liečby s týmito kombinovanými liekovými režimami prejsť na alternatívnu metódu antikoncepcie (napr. antikoncepciu obsahujúcu iba gestagén alebo nehormonálne metódy). Sirmya sa môže opäť začať užívať 2 týždne po ukončení liečby týmito kombinovanými liekovými režimami.

- **Ďalšie formy interakcie**

Laboratórne vyšetrenia

Užívanie kontraceptívnych steroidov môže ovplyvniť výsledky niektorých laboratórných testov, vrátane biochemických parametrov pečeneových, tyreoidálnych, adrenálnych a renálnych funkcií, plazmatických koncentrácií (väzbových) proteínov ako napríklad kortikosteroidy viažuce globulíny a lipid/lipoproteínové frakcie, parametrov metabolizmu sacharidov a parametrov koagulácie a fibrinolýzy. Zmeny však zvyčajne zostávajú v rozmedzí referenčných laboratórných hodnôt.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Sirmya nie je indikovaná v gravidite.

Ak žena počas užívania Sirmye otehotnie, užívanie sa musí ihneď ukončiť.

Rozsiahle epidemiologické štúdie však nezaznamenali zvýšené riziko vrodených chýb u detí narodených ženám, ktoré užívali COC pred otehotnením, ani teratogénny vplyv antikoncepčných tabliet nedopatrením užívaných v gravidite.

Štúdie na zvieratách preukázali nežiaduce účinky na tehotenstvo a dojčenie (pozri časť 5.3). Na základe týchto štúdií na zvieratách nie je možné vylúčiť nežiaduce účinky spôsobené hormonálnym pôsobením liečiva. Napriek tomu všeobecné skúsenosti s užívaním COC počas gravidity neposkytli dôkazy o skutočnom nežiaducom účinku pre ľudí.

Dojčenie

Užívanie COC počas laktácie môže viesť k redukcii objemu vytvoreného mlieka a k zmene jeho zloženia. Malé množstvá kontraceptívnych steroidov a/alebo ich metabolitov sa môžu vylučovať do ľudského materského mlieka počas užívania COC. Toto môže mať vplyv na dieťa. Preto sa dojčiacim matkám neodporúča užívať Sirmyu.

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 nepozoroval žiaden vplyv na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

V nasledujúcej tabuľke sú uvedené frekvencie výskytu nežiaducich udalostí pri užívaní tabliet s obsahom dienogestu/etinylestradiolu v klinických skúšaníach (n=4942). V rámci každej skupiny frekvencie výskytu sú nežiaduce účinky uvedené podľa klesajúcej závažnosti. Frekvencie sú definované ako časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$) a zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$). Ďalšie nežiaduce

účinky identifikované len počas sledovania po uvedení lieku na trh, a pre ktoré frekvenciu nemožno odhadnúť sú uvedené ako „neznáme“.

Trieda orgánového systému	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme
Infekcie a nákazy		Vaginitída/ vulvovaginitída, vaginálna kandidóza alebo iné vulvovaginálne plesňové infekcie	Salpingooforitída, infekcie močového traktu, cystitída, mastitída, cervicitída, plesňové infekcie, kandidóza, herpes na pere, chrípka, bronchitída, sínusitída, infekcie horných dýchacích ciest, vírusové infekcie	
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)			Leiomyóm maternice, lipóm v prsníku	
Poruchy krvi a lymfatického systému			Anémia	
Poruchy imunitného systému			Hypersenzitivita	Zhoršenie príznakov dedičného a získaného angioedému
Poruchy endokrinného systému			Virilizmus	
Poruchy metabolizmu a výživy		Zvýšená chuť do jedla	Anorexia	
Psychické poruchy		Depresívna nálada	Depresia, mentálne poruchy, insomnia, poruchy spánku, agresivita	Zmeny nálady, znížené libido, zvýšené libido
Poruchy nervového systému	Bolesť hlavy	Migréna, závraty	Ischemická mŕtvica, cerebrovaskulárne poruchy, dystónia	
Poruchy oka			Suché oko, podráždenie oka, oscilopsia, zhoršenie videnia	Intolerancia kontaktných šošoviek
Poruchy ucha a labyrintu			Náhla strata sluchu, tinitus, vertigo, zhoršenie sluchu	
Poruchy srdca a srdcovej činnosti			Kardiovaskulárne poruchy, tachykardia ¹	

Poruchy ciev		Hypertenzia, hypotenzia	Venózna tromboembólia (VTE), arteriálna tromboembólia (ATE), pľúcna embólia tromboflebitída, diastolická hypertenzia, ortostatická porucha regulácie, návaly tepla, kŕčové žily, poruchy ciev, bolesti ciev	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína			Astma, hyperventilácia	
Poruchy gastrointestinálneho traktu		Bolesť brucha ² , nevoľnosť, vracanie, hnačka	Gastritída, enteritída, dyspepsia	
Poruchy kože a podkožného tkaniva		Akné, alopecia, vyrážka ³ , pruritus ⁴	Alergická dermatitída, atopická dermatitída/neurodermatitída, ekzém, psoriáza, hyperhidróza, chloazma, poruchy pigmentácie/hyperpigmentácia, seborea, lupiny, hirsutizmus, poruchy kože, kožné reakcie, pomarančová pokožka, pavúčikovité névus	Urtikária, nodózný erytém, multiformný erytém
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva			Bolesť chrbta, problémy s kostrovou a svalovou sústavou, myalgia, bolesti končatín	
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Bolesť v prsníkoch ⁵	Abnormálne krvácanie z vynechania ⁶ , intermenštruačné krvácanie ⁷ , zväčšenie prsníkov ⁸ , opuch prsníkov, dysmenorea, genitálny/vaginálny výtok, cysta na vaječníkoch, panvové bolesti	Dysplázia krčka maternice, cysty v adnexa uteri, bolesť adnexa uteri, cysty v prsníkoch, fibrocystické ochorenie prsníkov, dyspareunia, galaktorea, menštruačné poruchy	Sekrécia prsníkov
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		Slabosť ⁹	Bolesť na hrudníku, periférny edém, symptómy podobné chrípke, zápal, pyrexia, podráždenosť	Zadržiavanie tekutín

Laboratórne a funkčné vyšetrenia		Zmeny v telesnej hmotnosti ¹⁰	Zvýšenie triglyceridov v krvi, hypercholesterolémia zníženie hmotnosti, zvýšenie hmotnosti	
Vrodené, familiárne a genetické poruchy			Objavenie sa asymptomatického prídavného prsníka	

¹ Vrátane zvýšenia srdcovej frekvencie

² Vrátane bolesti v hornej a dolnej časti brucha, diskomfort/distenzie brucha

³ Vrátane makulárnej vyrážky

⁴ Vrátane generalizovaného pruritu

⁵ Vrátane nepríjemného pocitu v oblasti prsníkov a citlivosti prsníkov

⁶ Vrátane menorágie, hypomenorei, oligomenorei a amenorei

⁷ Pozostávajúce z vaginálneho krvácania a metrorágie

⁸ Vrátane prekrvenia /opuchu prsníkov

⁹ Vrátane asténie a nevoľnosti

¹⁰ Vrátane nárastu a poklesu a kolísania telesnej hmotnosti.

Na popis určitej reakcie, jej synonym a súvisiacich stavov je uvedený najvhodnejší pojem podľa terminológie MedDRA. Synonymá a súvisiace stavy nie sú uvedené, no musia sa taktiež zohľadniť.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

U žien, ktoré používajú COC, boli hlásené nasledovné závažné nežiaduce udalosti, ktoré sú opísané v časti 4.4 „Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní“.

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

Nádory

- U používateľiek kombinovanej 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 COC nie je známa.
- Nádory pečene (benígne a malígne).
- Rakovina krčka maternice.

Iné stavy

- Ženy s hypertriglyceridémiou (zvýšené riziko výskytu pankreatitídy pri užívaní COC).
- Hypertenzia.
- Výskyt alebo zhoršenie stavov, u ktorých súvislosť s užívaním COC nie je presvedčivá: žltacka a/alebo svrbenie súvisiace s cholestázou, tvorba žlčových kameňov, porfýria, systémový lupus erythematosus; hemolyticko-uremický syndróm; Sydenhamova chorea; *herpes gestationis*; strata sluchu spôsobená otosklerózou.
- U žien s hereditárnym angioedémom môže podávanie exogénnych estrogénov vyvolať alebo zhoršiť jeho symptómy.
- Poruchy funkcie pečene.
- Zmeny v glukózovej tolerancii alebo účinkov na periférnu inzulínovú rezistenciu.
- Crohnova choroba, ulcerózna kolitída.
- Chloazma.

Interakcie

Interakcie COC s inými liečivami (induktory enzýmov) môžu spôsobiť medzimenštruačné krvácanie a/alebo zlyhanie antikoncepcnej ochrany (pozri časť 4.5 „Liekové a iné interakcie“).

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

Akútna perorálna toxicita dienogestu a etinylestradiolu je veľmi malá. Ak napríklad dieťa užije niekoľko tabliet Sirmye súčasne, sú toxické príznaky nepravdepodobné. V prípade predávkovania sa môžu vyskytnúť tieto príznaky: nevoľnosť, zvracanie a u mladých dievčat slabé vaginálne krvácanie. Vo väčšine prípadov nie je potrebná žiadna špeciálna liečba. V prípade potreby sa má aplikovať podporná liečba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Pohlavné hormóny a modulátory genitálneho systému, Gestagény a estrogény, fixné kombinácie
ATC kód: G03AA16

Všetky metódy hormonálnej kontracepcie majú veľmi vysokú spoľahlivosť, ak sa užívajú podľa pokynov. Miera zlyhania môže byť vyššia, ak sa neužívajú podľa pokynov (napr. vynechaná tableta).

V klinických štúdiách vykonaných so Sirmyou bol vypočítaný nasledujúci Pearl index:

Neupravený Pearl index: 0,454 (horná hranica spoľahlivosti 95%: 0,701)

Upravený Pearl index: 0,182 (horná hranica spoľahlivosti 95%: 0,358).

Sirmya je COC, ktoré obsahuje etinylestradiol a gestagén dienogest.

Antikoncepcné vlastnosti Sirmye sú založené na spolupôsobení rôznych faktorov. Najdôležitejším z nich je inhibícia ovulácie a zmena cervikálneho hlienu.

Dienogest je derivát nortestosterónu s *in vitro* afinitou na progesterónové receptory 10 až 30-krát nižšou v porovnaní s ostatnými syntetickými gestagénmi. Údaje u zvierat *in vivo* preukázali silnú gestagénovú a antiandrogénnu aktivitu. *In vivo* nemá dienogest žiadne významné androgénne, mineralokortikoidné alebo glukokortikoidné účinky.

Dávka samotného dienogestu potrebného na zabránenie ovulácie je 1 mg denne.

Užívanie vyšších dávok COC (0,05 mg etinylestradiolu) znižuje riziko vývoja rakoviny vaječníkov a endometria. Nie je známe, či nízкодávková COC má taktiež tieto účinky.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Etinylestradiol

Absorpcia

Perorálne podaný etinylestradiol sa rýchlo a úplne absorbuje. Po užití sa maximálna hladina liečiva v sére asi 67 pg/ml dosiahne do 1,5 až 4 hodín. Počas absorpcie a prvého prechodu pečeňou je etinylestradiol z veľkej časti metabolizovaný, čo má za následok priemernú perorálnu biologickú dostupnosť asi 44 %.

Distribúcia

Etinylestradiol sa vysoko, ale nie špecificky viaže na sérový albumín (približne 98 %) a indukuje zvýšenie koncentrácie sexuálnych hormónov viažucich globulín SHBG (Sex Hormon Binding Globulin) v sére. Jeho zdanlivý distribučný objem je okolo 2,8 – 8,6 l/kg.

Biotransformácia

Etinylestradiol podlieha presystémovej konjugácii tak v sliznici tenkého čreva, ako aj v pečeni. Etinylestradiol je primárne metabolizovaný aromatickou hydroxyláciou, vzniká však celý rad hydroxylovaných a metylovaných metabolitov, ktoré sa vyskytujú voľne alebo konjugované s kyselinou glukurónovou a sírovou. Metabolický klírens je asi 2,3 – 7 ml/min/kg.

Eliminácia

Hladiny etinylestradiolu v sére sa znižujú v dvoch fázach charakterizovaných polčasmi s dĺžkou 1 hodiny a 10 – 20 hodín. Nezmenený etinylestradiol sa nevylučuje. Metabolity etinylestradiolu sa vylučujú močom a žlčou v pomere 4:6 s polčasom asi 1 deň.

Rovnovážny stav

Rovnovážny stav sa dosiahne v druhej polovici cyklu liečby, keď je hladiny liečiva v sére približne dvojnásobné v porovnaní s tou po prvej dávke.

Dienogest

Absorpcia

Perorálne podávaný dienogest sa rýchlo a takmer úplne absorbuje. Po jednorazovom podaní Sirmye sa maximálna hladina liečiva v sére 51 ng/ml dosiahne asi do 2,5 hodiny. V kombinácii s etinylestradiolom je jeho priemerná biologická dostupnosť asi 96 %.

Distribúcia

Dienogest sa viaže na sérový albumín, ale neviaže sa na globulín viažuci pohlavné hormóny (SHBG) ani na globulín viažuci kortikosteroidy (CBG). Okolo 10 % celkovej koncentrácie liečiva v sére je prítomné ako voľný steroid, 90 % sa nešpecificky viaže na albumín. Zvýšenie SHBG vyvolané etinylestradiolom neovplyvňuje väzbu dienogestu na bielkoviny séra. Dienogest má zdanlivý distribučný objem okolo 37 – 45 l.

Biotransformácia

Dienogest je metabolizovaný hlavne hydroxyláciou a konjugáciou s extenzívnou tvorbou endokrinne neaktívnych metabolitov. Tieto metabolity sú z plazmy rýchlo eliminované, takže okrem nezmeneného dienogestu nie je možné v ľudskej plazme detegovať žiadne významné množstvo metabolitov. Po jednorazovej dávke je celkový klírens (Cl/F) 3,6 l/hod.

Eliminácia

Hladiny dienogestu v sére klesajú s polčasom približne 9 hodín. Len nepatrné množstvo dienogestu sa vylučuje obličkami v nezmenenej forme. Po perorálnej dávke 0,1 mg/kg telesnej hmotnosti bol pomer vylučovania obličkami a stolicou 3:2. Po perorálnom užití sa približne 86 % dávky vylúči do 6 dní. Z toho veľká časť (42 %) sa vylúči počas prvých 24 hodín, najmä močom.

Rovnovážny stav

Farmakokinetika dienogestu nie je ovplyvňovaná hladinami SHBG. Po užití dennej dávky sa hladina dienogestu v sére zvyšuje 1,5-násobne a rovnovážny stav sa dosiahne po 4 dňoch liečby.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické štúdie s etinylestradiolom a dienogestom preukázali očakávané estrogénové a gestagénové účinky.

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu a reprodukčnej toxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Je však nutné poznamenať, že pohlavné hormóny môžu podporovať rast určitých hormonálne dependentných tkanív a nádorov.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

povidón
predželatinovaný kukuričný škrob
monohydrát laktózy
stearát horečnatý

Obal tablety:

makrogol
oxid titaničitý (E 171)
polyvinylalkohol
mastenec (E553b)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú sa pri teplote do 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Sirma je balená v PVC/Al blistroch a je dostupná v kalendárnom balení.

Veľkosti balenia:

21 filmom obalených tabliet (blister 21 tabliet)
63 filmom obalených tabliet (blister 21 tabliet)
126 filmom obalených tabliet (blister 21 tabliet)

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

HEATON k.s.
Na Pankráci 332/14
140 00 Praha 4
Česká republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

17/0456/15-S

9. DÁTUM REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 26. novembra 2015

Dátum posledného predĺženia registrácie: 3. februára 2021

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

09/2023