

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Eloine 0,02 mg/3 mg potahované tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

24 světle růžových potahovaných tablet:

Jedna potahovaná tableta obsahuje ethinylestradiolum 0,020 mg (ve formě betadexum clathratum) a drospirenonum 3 mg.

Pomocná látka se známým účinkem: laktosa 46 mg

4 bílé placebo (neúčinné) potahované tablety:

Tablety neobsahují léčivé látky.

Pomocná látka se známým účinkem: laktosa 22 mg

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahované tablety

Tablety s léčivými látkami (účinné) jsou světle růžové, kulaté a bikonvexní; na jedné straně mají vyražena písmena „DS“ uvnitř pravidelného šestiúhelníku.

Tablety placebo jsou bílé, kulaté a bikonvexní; na jedné straně mají vyražena písmena „DP“ uvnitř pravidelného šestiúhelníku.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Perorální kontracepce.

Rozhodnutí předepsat přípravek Eloine by mělo být provedeno po zvážení jednotlivých současných rizikových faktorů ženy, zvláště rizikových faktorů pro žilní tromboembolismus (VTE), a toho, jaké je riziko VTE u přípravku Eloine v porovnání s dalšími přípravky CHC (viz body 4.3 a 4.4).

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

Způsob podání: perorální podání

#### Dávkování

## **Jak se přípravek Eloine užívá**

Tablety se musí užívat každý den přibližně ve stejnou dobu, v pořadí vyznačeném na blistru. Zapijete se podle potřeby tekutinou. Tablety se užívají kontinuálně. Užívá se jedna tableta denně po 28 po sobě jdoucích dní. Nový blister se užívá následující den po užití poslední tablety z předchozího. Krvácení z vysazení začíná obvykle 2. – 3. den užívání placebo tablet (poslední řádka) a nemusí být ukončeno v době zahájení užívání z dalšího blistru.

## **Jak začít přípravek Eloine užívat**

Nepředcházelo-li užívání hormonální kontracepce (v předchozím měsíci)

Užívání tablet se zahájí 1. den přirozeného cyklu ženy (tedy v první den menstruačního krvácení).

- Přejít z kombinované hormonální kontracepce (kombinovaného perorálního kontraceptiva (COC), vaginálního kroužku nebo transdermální náplasti)

Žena má zahájit užívání přípravku Eloine nejlépe následující den po užití poslední aktivní tablety (poslední tableta obsahující léčivé látky) svého předchozího COC, ale nejpozději v den následující po obvyklém intervalu bez užívání tablet nebo po intervalu placebo tablet předchozího COC. V případě předchozího použití vaginálního kroužku nebo transdermální náplasti má žena zahájit užívání přípravku Eloine nejlépe v den jejich odstranění, ale nejpozději v den, kdy by mělo dojít k jejich další aplikaci.

- Přejít z kontracepční metody obsahující pouze progestagen (pilulka obsahující pouze progestagen, injekce, implantát) nebo z nitroděložního systému uvolňujícího progestagen (IUS)

Žena může být převedena z pilulky s progestagenem kdykoliv (z implantátu nebo z IUS v den jeho vyjmutí, z injekcí v den, kdy by měla být aplikována další injekce), ale ve všech těchto případech je třeba doporučit použít navíc po dobu prvních 7 dnů užívání tablet bariérovou metodu kontracepce.

- Užívání po potratu v prvním trimestru

Žena může zahájit užívání okamžitě. Pokud tak učiní, nepotřebuje další kontracepční opatření.

- Užívání po porodu nebo po potratu ve druhém trimestru

Ženě je třeba doporučit, aby zahájila užívání mezi 21. až 28. dnem po porodu nebo po potratu ve druhém trimestru. Pokud užívání zahájí později, je třeba doporučit současné používání některé bariérové kontracepční metody po dobu prvních 7 dní od začátku užívání tablet. Pokud však již předtím došlo k pohlavnímu styku, je třeba před skutečným zahájením užívání COC vyloučit těhotenství nebo musí žena vyčkat na první menstruační krvácení.

Kojící ženy viz bod 4.6

## **Postup při vynechání tablet**

Vynechání placebové tablety z poslední (4.) řádky blistru není třeba věnovat zvláštní pozornost. Je však třeba je zlikvidovat, aby nedošlo k neúmyslnému prodloužení placebové fáze. Následující pokyn platí pouze pro **vynechané účinné tablety**:

Pokud se užití tablety opozdí o **méně než 24 hodin**, není kontracepční ochrana narušena. Žena musí užít tabletu okamžitě, jakmile si chybu uvědomí a další tabletu pak užije v obvyklou dobu.

Je-li užití tablety opožděno **o více než 24 hodin**, kontracepční ochrana může být snížena. Další opatření se pak mohou řídit následujícími dvěma základními pravidly:

1. Doporučená délka intervalu užívání placebo tablet je 4 dny, užívání tablet nesmí být nikdy přerušeno na dobu delší než 7 dní.
2. K dosažení dostatečné suprese hypothalamo – hypofyzo – ovariální osy je nutné brát tablety nepřerušeně 7 dní po sobě.

V souladu s těmito pravidly lze v běžné praxi poskytnout následující doporučení:

- den 1-7

Žena musí užít poslední vynechanou tabletu okamžitě, jakmile si chybu uvědomí, i kdyby to znamenalo užití 2 tablet současně. Poté pokračuje v užívání tablet v obvyklou dobu. Navíc je třeba používat v následujících 7 dnech bariérovou metodu kontracepce jako např. kondom. Pokud během předchozích 7 dní došlo ke styku, je třeba zvážit možnost otěhotnění. Čím více tablet bylo vynecháno a čím blíže byly tyto tablety k placebové fázi, tím vyšší je riziko otěhotnění.

- den 8-14

Žena musí užít poslední vynechanou tabletu okamžitě, jakmile si chybu uvědomí, i kdyby to znamenalo užití 2 tablet současně. Poté pokračuje v užívání tablet v obvyklou dobu. Pokud byly během 7 dní předcházejících opomenutí tablety užívány správně, není nutno podnikat další kontracepční opatření. Pokud došlo k opomenutí více než 1 tablety, doporučuje se použití další kontracepční metody, a to po dobu 7 dní.

- den 15-24

Riziko selhání kontracepce je bezprostřední vzhledem k blížícímu se období placebo. Přesto však upravením schématu užívání lze předejít snížení kontracepční ochrany. Bude-li se žena řídit některým z následujících dvou možných postupů, není třeba používat další kontracepční opatření za předpokladu, že po dobu 7 dnů předcházejících vynechání první tablety užila všechny tablety správně. Pokud nikoli, má žena použít první ze dvou uvedených metod a zároveň použít další kontracepční metodu, a to následujících 7 dní.

1. Žena musí užít poslední vynechanou tabletu okamžitě, jakmile si chybu uvědomí, i kdyby to znamenalo užití 2 tablet současně. Poté pokračuje v užívání tablet v obvyklou dobu, dokud nejsou vyčerpány účinné tablety. 4 placebové tablety z poslední řádky je nutno vyřadit. Poté začne okamžitě užívat následující blister. Krvácení z vysazení se pravděpodobně dostaví až po využívání účinných tablet z druhého blistru, ale během užívání tablet může dojít ke špinění nebo krvácení z průniku.
2. Ženě lze také doporučit, aby přerušila užívání účinných tablet ze současného blistru. Má užívat placebo tablety z poslední řádky až po 4 dny – včetně dnů, kdy byly tablety vynechány, a poté začne užívat další blister.

Pokud žena zapomněla užít několik tablet a během placebové fáze nedojde ke krvácení, mohlo dojít k otěhotnění.

### **Postup v případě gastrointestinálních poruch**

V případě závažných gastrointestinálních poruch (tj. zvracení nebo průjmu) nemusí dojít k úplnému vstřebání a je třeba dalších kontracepčních opatření. Dojde-li ke zvracení během 3 – 4 hodin po užití účinné tablety, je třeba co nejdříve užít novou (náhradní) tabletu. Novou tabletu je třeba, pokud možno, užít do 24 hodin od obvyklého času. Pokud uplynulo více než 24 hodin, lze aplikovat postup při

vynechání tablety uvedený v bodě 4.2 „Postup při vynechání tablet“. Pokud žena nechce změnit obvyklý způsob užívání tablet, musí si vzít potřebné tablety navíc z dalšího blistru.

### **Jak oddálit krvácení**

Přeje-li si žena oddálit periodu, musí pokračovat v užívání tablet z dalšího blistru přípravku Eloine bez obvyklé fáze užívání placebo tablet. Tak lze pokračovat podle přání až do využití účinných tablet z druhého blistru. Během tohoto prodloužení může dojít ke špinění či krvácení z průniku. Pravidelné užívání přípravku se pak obnoví po placebové fázi.

Potřebuje-li žena posunout periodu na jiné dny v týdnu, než na který vychází ve stávajícím schématu užívání, může zkrátit nejbližší placebové období o tolik dní, kolik je potřeba. Čím kratší bude interval, tím větší je riziko, že neproběhne pravidelné krvácení a může dojít ke špinění či krvácení z průniku během užívání druhého blistru (podobně jako při oddálení periody).

### **4.3 Kontraindikace**

Kombinovaná hormonální antikoncepce (CHC) by se neměla používat u následujících stavů. Pokud se některý z těchto stavů objeví poprvé v průběhu užívání CHC, užívání přípravku je třeba okamžitě ukončit.

- Přítomnost nebo riziko žilního tromboembolismu (VTE)
  - žilní tromboembolismus - současný žilní tromboembolismus (léčený pomocí antikoagulancií) nebo anamnéza VTE (např. hluboká žilní trombóza [DVT] nebo plicní embolie [PE])
  - známá dědičná nebo získaná predispozice pro žilní tromboembolismus, jako je rezistence na APC (včetně faktoru V Leiden), deficit antitrombinu III, deficit proteinu C, deficit proteinu S
  - velký chirurgický zákrok s déletrvající imobilizací (viz bod 4.4)
  - vysoké riziko žilního tromboembolismu v důsledku přítomnosti více rizikových faktorů (viz bod 4.4);
- Přítomnost nebo riziko arteriálního tromboembolismu (ATE)
  - arteriální tromboembolismus - současný arteriální tromboembolismus, anamnéza arteriálního tromboembolismu (např. infarkt myokardu) nebo prodromální stav (např. angina pectoris);
  - cerebrovaskulární onemocnění - současná cévní mozková příhoda, anamnéza cévní mozkové příhody nebo prodromálního stavu (např. tranzitorní ischemická ataka, TIA);
  - známá hereditární nebo získaná predispozice k arteriálnímu tromboembolismu, jako je hyperhomocysteinémie a antifosfolipidové protilátky (antikardiolipinové protilátky, lupus antikoagulans);
  - anamnéza migrény s fokálními neurologickými příznaky;
  - vysoké riziko arteriálního tromboembolismu v důsledku vícečetných rizikových faktorů (viz bod 4.4) nebo přítomnosti jednoho závažného rizikového faktoru, jako je:
    - diabetes mellitus s cévními příznaky;
    - závažná hypertenze;
    - závažná dyslipoproteinémie.
- Závažné jaterní onemocnění stávající nebo v anamnéze až do navrácení hodnot jaterních funkcí k normálu.
- Závažná renální insuficience nebo akutní renální selhání.
- Existující jaterní tumory nebo jejich výskyt v anamnéze (benigní či maligní).

- Přítomnost pohlavními steroidy ovlivnitelných malignit (tj. pohlavních orgánů nebo prsů) nebo podezření na ně.
- Vaginální krvácení s nediodagnostikovanou příčinou.
- Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Přípravek Eloine je kontraindikovaný při současném užívání léčivých přípravků obsahujících ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir (viz body 4.4 a 4.5).

#### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

##### Upozornění

Pokud jsou přítomna jakákoli onemocnění nebo rizikové faktory uvedené níže, měla by být vhodnost přípravku Eloine s ženou prodiskutována.

V případě zhoršení nebo prvního výskytu jakéhokoli z těchto stavů nebo rizikových faktorů by mělo být ženě doporučeno, aby kontaktovala svého lékaře, který stanoví, zda by měla užívání přípravku Eloine ukončit.

V případě podezření nebo potvrzení žilního tromboembolismu (VTE) nebo arteriálního tromboembolismu (ATE) musí být přerušeno užívání kombinované hormonální antikoncepce (CHC). V případě, že je antikoagulační léčba zahájena, měla by být užívána adekvátní alternativní antikoncepce a to z důvodu teratogenních účinků antikoagulační léčby (kumariny).

- Cirkulační poruchy

##### Riziko žilního tromboembolismu (VTE)

Užívání jakékoli kombinované hormonální antikoncepce (CHC) zvyšuje riziko žilního tromboembolismu (VTE) ve srovnání s jejím neužíváním. **Přípravky, které obsahují levonorgestrel, norgestimát nebo norethisteron jsou spojovány s nejnižším rizikem VTE. Další přípravky, jako je přípravek Eloine mohou mít až dvakrát vyšší úroveň rizika. Rozhodnutí používat jakýkoli přípravek jiný než ten, který má nejnižší riziko VTE, by mělo být učiněno po diskusi se ženou, aby se zajistilo, že rozumí riziku VTE u přípravku Eloine, rozumí, jak její současné rizikové faktory toto riziko ovlivňují a že riziko VTE je nejvyšší v prvním roce užívání léku. Existují také některé důkazy, že riziko je zvýšené, když je CHC opětovně zahájena po pauze v užívání trvající 4 týdny nebo déle.**

U žen, které neužívají CHC a nejsou těhotné, se asi u 2 z 10 000 vyvine VTE v průběhu jednoho roku. U každé jednotlivé ženy však může být riziko daleko vyšší v závislosti na jejích základních rizikových faktorech (viz níže).

Odhaduje se<sup>1</sup> že z 10 000 žen, které používají CHC obsahující drospirenon se u 9 až 12 žen vyvine VTE během jednoho roku; v porovnání s přibližně 6<sup>2</sup> případy u žen, které používají CHC obsahující levonorgestrel.

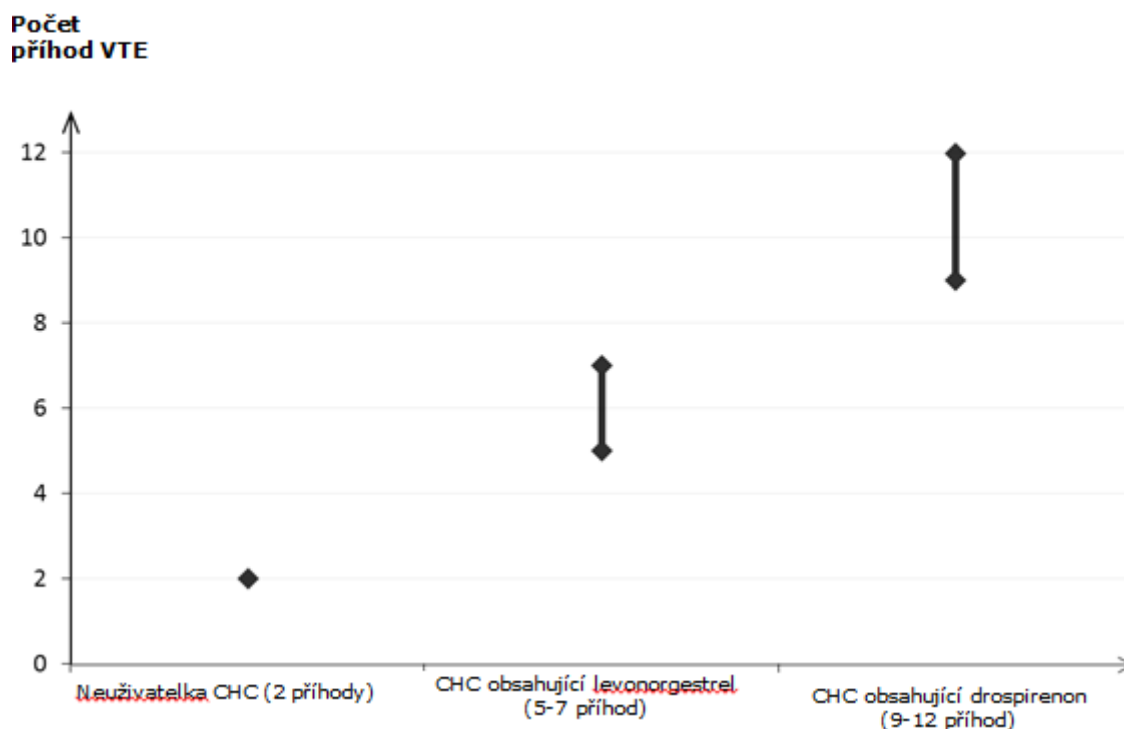
---

<sup>1</sup> Tyto incidence byly odhadnuty ze souhrnu dat z epidemiologických studií s použitím relativních rizik pro různé přípravky ve srovnání s CHC obsahující levonorgestrel.

V obou případech je tento počet VTE za rok menší než počet očekávaný u žen během těhotenství nebo po porodu.

VTE může být fatální v 1-2 % případů.

### Počet příhod VTE na 10 000 žen za rok



Extrémně vzácně byla hlášena trombóza u uživatelky CHC v dalších cévách, např. jaterních, mezenterických, renálních nebo retinálních žilách a tepnách.

### Rizikové faktory VTE

Riziko žilních tromboembolických komplikací u uživatelky CHC se může podstatně zvyšovat u ženy, která má další rizikové faktory, zvláště pokud je přítomno více rizikových faktorů (viz tabulka).

Přípravek Eloine je kontraindikován, pokud má žena více rizikových faktorů, které pro ni představují vysoké riziko žilní trombózy (viz bod 4.3). Pokud má žena více než jeden rizikový faktor, je možné, že zvýšení rizika je vyšší než součet jednotlivých faktorů - v tomto případě by mělo být zváženo její celkové riziko VTE. Pokud je poměr přínosů a rizik považován za negativní, neměla by být CHC předepisována (viz bod 4.3).

---

<sup>2</sup> Střední bod rozmezí 5-7 na 10 000 WY (žen-roků) na základě relativního rizika pro CHC obsahující levonorgestrel oproti jejímu nepoužívání přibližně 2,3 až 3,6

**Tabulka: Rizikové faktory VTE**

<b>Rizikový faktor</b>	<b>Poznámka</b>
Obezita (index tělesné hmotnosti nad 30 kg/m <sup>2</sup> )	Při zvýšení BMI se významně zvyšuje riziko.  Zvláště důležité je zvážit, zda jsou také přítomny další rizikové faktory.
Prodloužená imobilizace, velký chirurgický zákrok, jakýkoli chirurgický zákrok na nohách a pánvi, neurochirurgický zákrok nebo větší trauma.  Poznámka: dočasná imobilizace, včetně cestování letadlem > 4 hodiny může být také rizikovým faktorem VTE, zvláště u žen s dalšími rizikovými faktory	V těchto situacích je doporučeno ukončit užívání pilulky (v případě plánovaného chirurgického výkonu minimálně 4 týdny předem) a nezahajovat užívání do dvou týdnů po kompletní remobilizaci. Měla by se použít další antikoncepční metoda pro zabránění nechtěnému těhotenství.  Antitrombotická léčba by měla být zvážena, pokud přípravek Eloine nebyl předem vysazen.
Pozitivní rodinná anamnéza (žilní tromboembolismus kdykoli u sourozence nebo rodiče, zvláště v relativně nízkém věku např. do 50 let věku).	Pokud je suspektní hereditární predispozice, měla by být žena před rozhodnutím o používání jakékoli CHC odeslána k odborníkovi na konzultaci
Další onemocnění související s VTE	Zhoubné onemocnění, systémový lupus erytematodes, hemolyticko-uremický syndrom, chronické zánětlivé onemocnění střev (Crohnova choroba nebo ulcerózní kolitida) a srpkovitá anémie
Vyšší věk	Zvláště nad 35 let

Není žádná shoda o možné roli varixů a povrchové tromboflebitidy v nástupu nebo progresi žilní trombózy.

Zvýšené riziko tromboembolismu v těhotenství a zvláště během šestinedělí musí být zváženo (pro informaci o „Fertilita, těhotenství a kojení“ viz bod 4.6)

### **Příznaky VTE (hluboká žilní trombóza a plicní embolie)**

V případě příznaků by mělo být ženě doporučeno, aby vyhledala naléhavou lékařskou péči a informovala lékaře, že užívá CHC.

Příznaky hluboké žilní trombózy (DVT) mohou zahrnovat:

- jednostranný otok nohy a/nebo chodidla nebo podél žíly v noze;
- bolest nebo citlivost v noze, která může být pociťována pouze vstoje nebo při chůzi;
- zvýšenou teplotu postižené nohy, zarudnutí nebo změnu barvy kůže nohy.

Příznaky plicní embolie (PE) mohou zahrnovat:

- náhlý nástup nevysvětlitelné dušnosti nebo rychlého dýchání;
- náhlý kašel, který může být spojený s hemoptýzou;
- ostrou bolest na hrudi;
- těžké točení hlavy nebo závrať způsobené světlem;
- rychlý nebo nepravidelný srdeční tep.

Některé z těchto příznaků (např. „dušnost“, „kašel“) nejsou specifické a mohou být nesprávně interpretovány jako častější nebo méně závažné příhody (např. infekce dýchacího traktu).

Dalšími známkami cévní okluze mohou být: náhlá bolest, otok a světle modré zbarvení končetin.

Pokud nastane okluze v oku, mohou se příznaky pohybovat od nebolestivého rozmazaného vidění, které může přejít do ztráty zraku. Někdy může nastat ztráta zraku téměř okamžitě.

### **Riziko arteriálního tromboembolismu (ATE)**

Epidemiologické studie spojovaly používání CHC se zvýšeným rizikem arteriálního tromboembolismu (infarkt myokardu) nebo cerebrovaskulární příhody (např. tranzitorní ischemická ataka, cévní mozková příhoda). Arteriální tromboembolické příhody mohou být fatální.

### **Rizikové faktory ATE**

Riziko arteriálních tromboembolických komplikací nebo cerebrovaskulární příhody u uživatelů CHC se zvyšuje u žen s rizikovými faktory (viz tabulka). Přípravek Eloine je kontraindikován, pokud má žena jeden závažný rizikový faktor nebo více rizikových faktorů ATE, které pro ni představují riziko arteriální trombózy (viz bod 4.3). Pokud má žena více než jeden rizikový faktor, je možné, že zvýšení rizika je vyšší než součet jednotlivých faktorů - v tomto případě by mělo být zváženo její celkové riziko. Pokud je poměr přínosů a rizik považován za negativní, neměla by být CHC předepisována (viz bod 4.3).

### **Tabulka: Rizikové faktory ATE**



Rizikový faktor	Poznámka
Vyšší věk	Zvláště nad 35 let
Kouření	Ženě by mělo být doporučeno, aby nekouřila, pokud chce používat CHC. Ženám ve věku nad 35 let, které dále kouří, by mělo být důrazně doporučeno, aby používaly jinou metodu antikoncepce.
Hypertenze	
Obezita (index tělesné hmotnosti nad 30 kg/m <sup>2</sup> )	Při zvýšení BMI se významně zvyšuje riziko.  Zvláště důležité u žen s dalšími rizikovými faktory
Pozitivní rodinná anamnéza (arteriální tromboembolismus kdykoli u sourozence nebo rodiče, zvláště v relativně nízkém věku např. do 50 let věku).	Pokud je suspektní hereditární predispozice, měla by být žena odeslána k odborníkovi na konzultaci před rozhodnutím o používání jakékoli CHC
Migréna	Zvýšení frekvence nebo závažnosti migrény během používání CHC (což může být prodromální známka cévní mozkové příhody) může být důvodem okamžitého ukončení léčby
Další onemocnění související s nežádoucími cévními příhodami	Diabetes mellitus, hyperhomocysteinémie, chlopenní srdeční vada a fibrilace síní, dyslipoproteinémie a systémový lupus erytematoses.

### **Příznaky ATE**

V případě příznaků by mělo být ženě doporučeno, aby vyhledala naléhavou lékařskou péči a informovala lékaře, že užívá CHC.

Příznaky cévní mozkové příhody mohou zahrnovat:

- náhlou necitlivost nebo slabost obličeje, paže nebo nohy, zvláště na jedné straně těla;
- náhlé potíže s chůzí, závratě, ztrátu rovnováhy nebo koordinace;
- náhlou zmatenost, problémy s řečí nebo porozuměním;
- náhlé potíže se zrakem na jednom nebo obou očích;
- náhlou, závažnou nebo prodlouženou bolest hlavy neznámé příčiny;
- ztrátu vědomí nebo omdlení s nebo bez záchvatu.

Dočasné příznaky naznačují, že se jedná o tranzitorní ischemickou ataku (TIA).

Příznaky infarktu myokardu (IM) mohou zahrnovat:

- bolest, nepříjemný pocit, tlak, těžkost, pocit stlačení nebo plnosti na hrudi, v paži nebo pod hrudní kostí;
- nepříjemný pocit vyzařující do zad, čelisti, hrdla, paže, žaludku;
- pocit plnosti, poruchu trávení nebo dušení;
- pocení, nauzeu, zvracení nebo závratě;
- extrémní slabost, úzkost nebo dušnost;
- rychlý nebo nepravidelný srdeční tep.

- **Nádory**

V některých epidemiologických studiích bylo hlášeno zvýšené riziko karcinomu děložního hrdla při dlouhodobém užívání COC (déle než 5 let), ale stále pokračují spory o tom, do jaké míry tento výsledek souvisí s dalšími zjištěnými faktory v oblasti sexuálního chování a dalšími faktory, například lidským papilloma virem (HPV).

Meta-analýza 54 epidemiologických studií hovoří o lehce zvýšeném relativním riziku ( $RR = 1,24$ ) diagnózy karcinomu prsu u žen, které právě užívají COC. Toto zvýšené riziko postupně klesá během 10 let po ukončení užívání COC. Vzhledem k tomu, že karcinom prsu je vzácný u žen do 40 let, zvýšení počtu diagnostikovaných případů u současných a dřívějších uživatelék COC je malé ve vztahu k celkovému riziku onemocnění. Tyto studie nepřinášejí důkaz o příčinném vztahu. Zjištěný rizikový trend může být způsoben časnější diagnostikou nádoru u uživatelék COC, biologickými účinky COC či kombinací obou faktorů. Karcinom prsu diagnostikovaný u současných nebo minulých uživatelék bývá klinicky méně pokročilý než karcinom u žen, které COC nikdy neužívaly.

Ve vzácných případech byly u uživatelék COC diagnostikovány benigní jaterní tumory a ještě vzácněji maligní jaterní tumory. V ojedinělých případech vedly tyto tumory k život ohrožujícímu nitrobřišnímu krvácení. Objeví-li se silná bolest v nadbřišku, zvětšení jater nebo známky nitrobřišního krvácení u ženy užívající COC, je třeba v diferenciální diagnóze vzít v úvahu možnost hepatálního tumoru.

Při užívání vysokodávkovaných COC (50 µg ethinylestradiolu) je sníženo riziko karcinomu endometria a ovarií. Zda toto platí i pro nízkodávkovaná COC, musí být ještě potvrzeno.

- **Ostatní stavy**

Progestagenní složka přípravku Eloine je antagonistou aldosteronu s draslík šetřícími vlastnostmi. Ve většině případů se neočekává zvýšení hladiny draslíku. V klinické studii však u některých pacientek s mírným nebo středně těžkým poškozením ledvin a současným užíváním draslík šetřících léčivých přípravků došlo během užívání drospirenonu k mírnému, ale ne signifikantnímu zvýšení hladiny draslíku v séru. Proto doporučujeme kontrolovat sérové koncentrace draslíku během prvního užívacího cyklu u pacientek s renální nedostatečností a předchozí sérovou koncentrací draslíku v horní části referenčního rozsahu, a zvláště pak při současné aplikaci draslík šetřících přípravků. Viz také bod 4.5.

Ženy s projevem či rodinou anamnézou hypertriglyceridemie mohou mít při užívání COC zvýšené riziko pankreatitidy.

Přestože bylo u řady žen užívajících COC hlášeno mírné zvýšení krevního tlaku, klinicky významný vzestup krevního tlaku je vzácný. Pouze v těchto vzácných případech je odůvodněno okamžité vysazení COC. Pokud se při použití COC u již dříve existující hypertenze objeví konstantně zvýšené hodnoty nebo významný vzestup krevního tlaku, které neodpovídají na antihypertenzní léčbu, COC je nutno vysadit. Uzná-li lékař za vhodné, COC lze opět nasadit, jestliže lze antihypertenzní terapií dosáhnout normálních hodnot krevního tlaku.

Zhoršení nebo první projev následujících stavů byl hlášen v souvislosti s těhotenstvím i užíváním COC, spojitost s COC však nebyla prokázána: žloutenka a/nebo svědění související s cholestázou, žlučové kameny, porfyrie, systémový lupus erythematoses, hemolyticko-uremický syndrom, Sydenhamova chorea, herpes gestationis, ztráta sluchu způsobená otosklerózou.

U žen s vrozeným angioedémem mohou exogenní estrogeny indukovat nebo exacerbovat symptomy angioedému.

Přerušeni užívání COC může být nevyhnutelné při akutních a chronických poruchách jaterních funkcí, než se markery jaterních funkcí vrátí k normálním hodnotám. Přerušeni užívání COC rovněž vyžaduje recidiva cholestatické žloutenky nebo s cholestázou souvisejícího pruritu, které se poprvé objevily v těhotenství nebo během dřívějšího užívání pohlavních steroidů.

Přestože COC mohou mít vliv na periferní rezistenci na inzulin a na glukózovou toleranci, neexistuje důkaz, že u diabetiček užívajících nízkodávková COC (< 0,05 mg ethinylestradiolu) je nutné změnit terapeutický režim pro diabetes. V každém případě však diabetičky užívající COC musí být pečlivě sledovány, zvláště na začátku jejich užívání.

V souvislosti s užíváním COC bylo hlášeno zhoršení endogenní deprese, epilepsie, Crohnovy choroby a ulcerativní kolitidy.

Depresivní nálada a deprese jsou dobře známé nežádoucí účinky užívání hormonální antikoncepce (viz bod 4.8). Deprese může být těžká a je známým rizikovým faktorem sebevražedného chování a sebevražd. Ženám je třeba doporučit, aby se v případě změny nálady a příznaků deprese obrátily na svého lékaře, a to včetně období krátce po zahájení léčby.

Občas se může vyskytnout chloazma, zvláště u žen s anamnézou chloasma gravidarum. Ženy se sklony k chloazmatu se mají během užívání COC vyhýbat expozici slunečnímu a ultrafialovému záření.

Každá ze světle růžových tablet tohoto léčivého přípravku obsahuje 46 mg laktosu, každá z bílých tablet obsahuje 22 mg laktosu. Pacientky se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, vrozeným deficitem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy, které jsou na bezlaktosové dietě, musí toto množství vzít v úvahu.

### Zvýšení hladiny ALT

Během klinických studií u pacientek léčených pro virovou hepatitidu C (HCV) léčivými přípravky obsahujícími ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir s ribavirinem nebo bez ribavirinu, došlo k zvýšení aminotransferázy (ALT) na více než 5násobek horní hranice normálních hodnot (ULN) výrazně častěji u žen, které užívaly přípravky obsahující ethinylestradiol, jako jsou kombinovaná hormonální kontraceptiva (CHC), (viz body 4.3 a 4.5).

### **Lékařské vyšetření / konzultace**

Před prvním zahájením nebo znovuzahájením léčby přípravkem Eloine by měla být získána kompletní anamnéza (včetně rodinné anamnézy) a musí být vyloučeno těhotenství. Měl by se změřit krevní tlak a mělo by být provedeno tělesné vyšetření při zvažování kontraindikací (viz bod 4.3) a varování (viz bod 4.4). Je důležité, aby byla žena upozorněna na informace o žilní a arteriální trombóze, včetně rizika přípravku

Eloine v porovnání s dalšími typy CHC, na příznaky VTE a ATE, známé rizikové faktory a co by měla dělat v případě suspektní trombózy.

Žena by také měla být informována, aby si pečlivě přečetla příbalovou informaci pro uživatele a aby dodržovala uvedené instrukce. Frekvence a povaha vyšetření by měly být založeny na stanovených postupech a upraveny podle individuálních potřeb ženy.

Ženy by měly být informovány, že hormonální antikoncepce nechrání před HIV infekcí (AIDS) a dalšími sexuálně přenosnými chorobami.

### **Snížení účinnosti**

Účinnost COC může být snížena například při vynechání účinné tablety (viz bod 4.2), v případě gastrointestinálních poruch při užívání účinných tablet (viz bod 4.2), nebo při současném užívání dalších léků (viz bod 4.5).

### **Snížení kontroly cyklu**

Při užívání všech kombinovaných perorálních kontraceptiv (COC) může dojít k nepravidelnému krvácení (špinění či krvácení z průniku mimo periodu), zvláště během prvních měsíců užívání. Z toho důvodu má hledání příčiny nepravidelného krvácení smysl až po adaptačním intervalu přibližně tří cyklů.

Pokud nepravidelnosti v krvácení trvají či se vyskytnou po dosud pravidelných cyklech, je třeba zvážit jiné než hormonální příčiny a provést odpovídající diagnostické kroky k vyloučení malignit a těhotenství. Mohou zahrnovat i kyretáž.

U některých žen nemusí dojít během placebového období ke krvácení. Pokud byly tablety užívány podle pokynů popsaných v bodě 4.2, je otěhotnění ženy nepravděpodobné. Pokud však přípravek před absencí prvního pravidelného krvácení nebyl používán podle pokynů, či pokud dojde k vynechání dvou krvácení po sobě, před dalším užíváním přípravku je třeba vyloučit možnost těhotenství.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Poznámka: aby byly zjištěny možné interakce, mají být prostudovány příbalové informace současně užívaných léků.

- Účinky jiných léčivých přípravků na přípravek Eloine

Interakce se mohou objevit s léky, které indukují jaterní enzymy, což může mít za následek zvýšenou clearance pohlavních hormonů a může vést ke krvácení z průniku a/nebo k selhání kontracepce.

### Postup

Enzymová indukce může být pozorována již po několika dnech léčby. Maximální enzymová indukce je obvykle pozorována během několika týdnů. Po přerušení léčby může enzymová indukce přetrvávat po dobu okolo 4 týdnů.

### Krátkodobá léčba

Ženy, které se léčí některým z enzymy indukujících léků, by měly přechodně používat navíc k COC bariérovou kontracepční metodu nebo použít jinou metodu kontracepce. Bariérová metoda by měla být používána po celou dobu léčby souběžně podáváním lékem a dalších 28 dní po ukončení léčby.

Pokud léčba zasáhne do období ukončení užívání účinných tablet COC ze stávajícího blistru, placebo tablety musí být vyřazeny a ihned má být zahájeno užívání dalšího blistru COC.

#### Dlouhodobá léčba

Pokud je žena na dlouhodobé léčbě léčivou látkou, která indukuje jaterní enzymy, doporučuje se používat jinou spolehlivou nehormonální kontracepci.

V literatuře byly popsány následující interakce.

*Látky zvyšující clearance COC (snižují účinnost COC enzymovou indukcí) například:* barbituráty, bosentan, karbamazepin, fenytoin, primidon, rifampicin a léky na HIV infekci ritonavir, nevirapin a efavirenz a zřejmě také felbamát, griseofulvin, oxkarbazepin, topiramát a přípravky obsahující třezalku tečkovanou (*hypericum perforatum*).

#### *Látky s různým účinkem na clearance COC:*

Při současném podávání společně s COC mnoho kombinací inhibitorů HIV proteázy a nenukleosidových inhibitorů reverzní transkriptázy včetně kombinací s HCV inhibitory může snižovat nebo zvyšovat plazmatickou koncentraci estrogenu nebo progestinů. Účinek těchto změn může být v některých případech klinicky významný.

Proto by měly být prostudovány informace o přípravku k souběžné léčbě HIV/HCV, aby byly identifikovány možné interakce, a příslušná doporučení. V případě jakýchkoliv pochyb by ženy, které jsou na léčbě inhibitory proteázy nebo nenukleosidovými inhibitory reverzní transkriptázy, měly navíc použít bariérovou kontracepční metodu.

#### *Látky snižující clearance COC (enzymové inhibitory):*

Klinický význam potenciálních interakcí s enzymovými inhibitory zůstává neznámý.

Souběžné podávání silných inhibitorů CYP3A4 může zvýšit plazmatickou koncentraci estrogenu nebo progestinu nebo obou hormonů.

Ve studii s opakovanými dávkami kombinace drospirenon (3 mg denně)/ ethinylestradiol (0,02 mg denně), souběžné podání silného inhibitoru CYP3A4 ketokonazolu po dobu 10 dní zvýšilo AUC(0-24 hod) drospirenonu a ethinylestradiolu 2,7krát a 1,4krát.

Bylo zjištěno, že etorikoxib v dávkách 60 až 120 mg denně zvyšuje plazmatickou koncentraci ethinylestradiolu 1,4 až 1,6krát, zejména, je-li užíván současně s kombinovanými hormonálními kontraceptivy obsahujícími 0,035 mg ethinylestradiolu.

- Účinky přípravku Eloine na jiné léčivé přípravky

Kombinovaná perorální kontraceptiva (COC) mohou ovlivnit metabolismus jiných léčivých látek. Mohou jejich plazmatické a tkáňové koncentrace buď zvyšovat (např. cyklosporinu), nebo snižovat (např. lamotriginu).

Na základě studií interakcí in vivo na dobrovolnicích, které užívaly omeprazol, simvastatin nebo midazolam jako substrát, se ukázalo, že klinicky významná interakce drospirenonu v dávce 3 mg s metabolismem jiných léčivých látek zprostředkovaným cytochromem P450 je nepravděpodobná.

Klinické údaje ukazují, že ethinylestradiol inhibuje clearance substrátů CYP1A2, což vede k mírnému (např. theofylin) nebo střednímu (např. tizanidin) vzestupu jejich plazmatických koncentrací.

- Farmakodynamické interakce

Současné podávání s léčivými přípravky obsahujícími ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir s ribavirinem nebo bez ribavirinu může zvýšit riziko zvýšení hladiny ALT (viz body 4.3 a 4.4).

Proto je třeba uživatelky přípravku Eloine před zahájením léčby tímto kombinovaným léčebným režimem převést na alternativní antikoncepční metodu (např. antikoncepci obsahující jen gestagen nebo nehormonální metody antikoncepce). Přípravek Eloine je možné znovu začít užívat 2 týdny po ukončení léčby tímto kombinovaným léčebným režimem

U pacientek bez renální nedostatečnosti současné užívání drospirenonu a inhibitorů ACE nebo nesteroidních protizánětlivých léků (NSAID) nemělo významný vliv na hladinu sérového draslíku. Současné užívání přípravku Eloine s antagonisty aldosteronu nebo s draslík šetřícími diuretiky však nebylo ověřováno. Při uvedené kombinaci léků má být provedeno vyšetření sérového draslíku během prvního léčebného cyklu. Viz také bod 4.4.

- Jiné formy interakce

#### Laboratorní vyšetření

Užívání kontracepčních steroidů může ovlivnit výsledky některých laboratorních testů, včetně biochemických parametrů jaterních, thyreoidálních, adrenálních a renálních funkcí, plasmatických hladin proteinů (vazebných) např. transkortinu (CBG) a lipid/lipoproteinové frakce, parametrů sacharidového metabolismu, koagulace a fibrinolýzy. Změny obvykle zůstávají v rozmezí normálních laboratorních referenčních hodnot. Drospirenon způsobuje zvýšení plasmatické aktivity reninu a plasmatického aldosteronu svoji mírnou antimineralokortikoidní aktivitou.

## 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

### Těhotenství

Přípravek Eloine není indikován během těhotenství.

Pokud během užívání přípravku dojde k otěhotnění, jeho další užívání musí být ihned ukončeno. Rozsáhlé epidemiologické studie však nezaznamenaly zvýšené riziko vrozených vad u dětí narozených ženám užívajícím COC před otěhotněním, ani teratogenní vliv COC neúmyslně užívaných v časném těhotenství.

Studie na zvířatech ukázaly nežádoucí účinek během těhotenství a kojení (viz bod 5.3). Na základě těchto údajů získaných na zvířatech nelze vyloučit nežádoucí hormonální působení léčivých látek. Všeobecné zkušenosti s užíváním COC během těhotenství však neprokázaly žádný konkrétní nežádoucí účinek u člověka.

Údaje týkající se užívání přípravku Eloine v těhotenství jsou příliš omezené, než aby bylo možno udělat závěry o jeho negativním vlivu na těhotenství, zdraví plodu nebo novorozence. Doposud nejsou k dispozici žádné relevantní epidemiologické údaje.

Zvýšené riziko VTE během poporodního období je třeba brát v úvahu při znovuzahájení užívání přípravku Eloine (viz bod 4.2 a 4.4).

### Kojení

Kojení může být ovlivněno kombinovanými perorálními kontraceptivy, která mohou snížit množství mateřského mléka a změnit jeho složení. Užívání perorální kontracepce tedy obecně nelze doporučit, dokud kojící matka dítě zcela nepřevedla na umělou stravu. Malé množství kontracepčních steroidů a

/nebo jejich metabolitů může být při jejich užívání vylučováno do mléka. Tato množství mohou mít vliv na dítě.

#### Fertilita

Přípravek Eloine je indikován k prevenci otěhotnění. Informace o návratu fertility viz bod 5.1.

#### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit a používat stroje nebyly provedeny. Žádné účinky na schopnost řídit vozidlo nebo obsluhovat stroje nebyly u uživatelůk COC pozorovány.

#### **4.8 Nežádoucí účinky**

Nejzávažnější nežádoucí účinky spojené s užíváním COC viz také bod 4.4.

Během užívání přípravku Eloine byly hlášeny následující nežádoucí účinky:

Následující tabulka uvádí nežádoucí účinky podle tříd orgánových systémů databáze MedDRA. Frekvence jsou založené na údajích z klinických studií. K popisu reakcí a souvisejících stavů byly použity nejvhodnější termíny dle MedDRA.

**Nežádoucí reakce spojené s užíváním přípravku Eloine jako perorální kontracepce nebo k léčbě mírné acne vulgaris podle tříd orgánových systémů a terminologie MedDRA.**

<b>Třída orgánových systémů (verze MedDRA 9.1)</b>	<b>Časté (≥ /100 až &lt; 1/10)</b>	<b>Méně časté (≥1/1000 až &gt;1/100)</b>	<b>Vzácné (≥1/10 000 až &gt; 1/1000)</b>	<b>Není známo (z dostupných údajů nelze určit)</b>
<b>Infekce a infestace</b>			kandidóza	
<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>			anémie trombocytémie	
<b>Poruchy imunitního systému</b>			alergická reakce	hypersensitivita
<b>Endokrinní poruchy</b>			endokrinní porucha	
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>			zvýšená chuť k jídlu anorexie hyperkalemie hyponatremie	
<b>Psychiatrické poruchy</b>	psychická labilita	deprese  nervozita somnia	anorgasmie nespavost	
<b>Poruchy nervového systému</b>	bolesti hlavy	závratě parestézie	vertigo třes	

<b>Třída orgánových systémů (verze MedDRA 9.1)</b>	<b>Časté (≥ /100 až &lt; 1/10)</b>	<b>Méně časté (≥1/1000 až &gt;1/100)</b>	<b>Vzácné (≥1/10 000 až &gt; 1/1000)</b>	<b>Není známo (z dostupných údajů nelze určit)</b>
<b>Poruchy oka</b>			zánět spojivek suché oči další oční poruchy	
<b>Srdeční poruchy</b>			tachykardie	
<b>Cévní poruchy</b>		migréna křečové žíly hypertenze	flebitida jiná porucha cév epistaxe synkopa žilní tromboembolismus (VTE) arteriální tromboembolismus (ATE)	
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	nauzea	bolesti břicha zvracení dyspepsie flatulence gastritida průjem	zvětšené břicho gastrointestinální poruchy plynatost hiátová hernie orální kandidóza zácpa pocit sucha v ústech	
<b>Poruchy jater a žlučových cest</b>			bolesti žlučníku cholecystitida	
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>		akné svědění vyrážka	chloasma ekzém alopecie dermatitis acneiform suchá kůže erythema nodosum hypertrichóza kožní poruchy kožní strie kontaktní dermatitida fotosenzitivní dermatitida kožní uzlíky	multiformní erytém
<b>Poruchy pohybového systému a pojivové tkáně</b>		bolest v zádech bolest v končetinách svalové křeče		
<b>Poruchy reprodukčního</b>	bolest na prsou metroragie*	vaginální kandidóza pánevní bolesti zvětšení prsů	dyspareunie vulvovaginitida krvácení po	



<b>Třída orgánových systémů (verze MedDRA 9.1)</b>	<b>Časté (≥ /100 až &lt; 1/10)</b>	<b>Méně časté (≥1/1000 až &gt;1/100)</b>	<b>Vzácné (≥1/10 000 až &gt; 1/1000)</b>	<b>Není známo (z dostupných údajů nelze určit)</b>
<b>systému prsu</b>	amenorea	fibrocystické onemocnění prsu děložní a vaginální krvácení* výtok z genitálií návaly horka vaginitida poruchy menstruace dysmenorea hypomenorea menoragie suchost pochvy suspektní nález ve stěru Pap snížení libida	pohlavním styku krvácení při vysazení léku cysta v prsu hyperplazie prsu novotvary prsu cervikální polyp atrofie endometria ovariální cysty zvětšení dělohy	
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>		astenie zvýšené pocení edém (celkový edém, periferní edém, edém obličeje)	malátnost	
<b>Vyšetření</b>		zvýšení tělesné hmotnosti	snížení tělesné hmotnosti	

\* nepravidelnosti krvácení obvykle vymizí během další léčby

#### Popis vybraných nežádoucích účinků

U žen užívajících CHC bylo pozorováno zvýšené riziko arteriálních a žilních trombotických a tromboembolických příhod, včetně infarktu myokardu, cévní mozkové příhody, tranzitorních ischemických atak, žilní trombózy a plicní embolie a je podrobněji popsáno v bodě 4.4.

Následující závažné nežádoucí účinky byly hlášeny u žen užívajících COC, které jsou podrobněji uvedeny v bodě 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití:

- žilní tromboembolické poruchy;
- arteriální tromboembolické poruchy;
- hypertenze;
- tumory jater;
- výskyt nebo zhoršování stavů, kde spojitost s COC není jasná: Crohnova choroba, ulcerózní kolitida, epilepsie, děložní myom, porfyrie, systémový lupus erythematodes, herpes gestationis, Sydenhamova chorea, hemolyticko-uremický syndrom, cholestatická žloutenka;
- chloasma;
- akutní nebo chronické poruchy funkce jater si mohou vyžádat přerušování užívání COC, dokud se hodnoty ukazatelů jaterní funkce nevrátí do normálních hodnot.
- u žen s vrozeným angioedémem mohou exogenní estrogeny indukovat nebo exacerbovat symptomy angioedému.

U uživatelů kombinovaných perorálních kontraceptiv (COC) je lehce zvýšena frekvence rakoviny prsu. Protože rakovina prsu je vzácná u žen pod 40 let věku, počet případů navíc je malý ve vztahu k celkovému riziku rakoviny prsu. Kauzální vztah ke kombinovaným perorálním kontraceptivům není znám. Další informace viz body 4.3 a 4.4.

### Interakce

Následkem interakcí jiných léků (enzymových induktorů) s perorální kontracepcí může být krvácení z průniku a/nebo selhání kontracepčního účinku (viz bod 4.5).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

## **4.9 Předávkování**

S předávkováním přípravkem Eloine nejsou dosud žádné zkušenosti. Na základě zkušeností s ostatními perorálními kombinovanými kontraceptivy by se v tomto případě mohly vyskytnout tyto příznaky: nevolnost, zvracení a krvácení z vysazení. Krvácení z vysazení se může objevit dokonce u dívek před menarche, které náhodně užijí tento přípravek. Antidotum neexistuje a další léčba má být symptomatická.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina (ATC): Gestageny a estrogeny, fixní kombinace

ATC kód: G03AA12

Pearl index selhání metody: 0,41 (horní hranice 95 % intervalu spolehlivosti: 0,85).

Celkový Pearl index (selhání metody + selhání pacientky): 0,80 (horní hranice 95 % intervalu spolehlivosti: 1,30).

Antikoncepční účinek přípravku Eloine je založen na spolupůsobení různých faktorů. Nejdůležitější z nich je inhibice ovulace a změny endometria.

Během tří cyklů trvající studie sledující inhibici ovulace a porovnávající podávání drospirenonu 3 mg/ethinylestradiolu 0,020 mg ve 24 denním dávkovacím režimu oproti 21 dennímu dávkovacímu režimu, vykázal 24 denní režim větší potlačení vývoje folikulů. Po úmyslně vyvolaných chybách dávkování během třetího cyklu léčby se u více žen ve 21 denním režimu prokázala ovariální aktivita, včetně zvýšeného rizika ovulace, ve srovnání se ženami užívajícími 24 denní režim. Ovariální aktivita se vrátila na úroveň před léčbou během cyklu po ukončení léčby u 91,8 % žen, které užívaly 24 denní režim.

Přípravek Eloine je kombinované perorální kontraceptivum obsahující ethinylestradiol a gestagen drospirenon. V terapeutických dávkách má drospirenon také antiandrogenní a mírné antimineralkortikoidní vlastnosti. Nemá estrogení, glukokortikoidní ani antiglukokortikoidní aktivitu. Tím má drospirenon farmakologický profil výrazně podobný přirozenému hormonu progesteronu.

Z klinických studií vyplynulo, že slabé antimineralkortikoidní vlastnosti přípravku Eloine mají za následek jeho mírný antimineralkortikoidní účinek.

Byly provedeny dvě multicentrické, dvojitě zaslepené, randomizované a placebem kontrolované klinické studie hodnotící účinnost a bezpečnost přípravku YAZ u žen se středně závažnou formou akné.

Po šesti měsících léčby ve srovnání s placebem, přípravek YAZ prokázal statisticky významné snížení výskytu zánětlivých lézí o 15,6 % (49,3 % vs. 33,7 %), nezáánětlivých lézí o 18,5 % (40,6 % vs. 22,1 %), a lézí celkem o 16,5 % (44,6 % vs. 28,1 %). Navíc bylo vyšší procento pacientek o 11,8% (18,6 % vs 6,8 %) s hodnocením „čistá“ nebo „téměř čistá“ na stupnici ISGA (Investigator's Static Global Assessment).

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Drospirenon

#### Absorpce

Perorálně podaný drospirenon je rychle a téměř úplně absorbován. Maximální koncentrace látky v séru – asi 38 ng/ml – je dosaženo přibližně za 1 – 2 hodiny po jednorázovém podání. Biologická dostupnost je 76 – 85 %. Na biologickou dostupnost drospirenonu nemá současné požití potravy žádný vliv.

#### Distribuce

Po perorálním podání klesá sérová hladina drospirenonu s konečným poločasem 31 hodin. Drospirenon je vázán na sérový albumin, není vázán na pohlavní hormony vázící globulin (SHBG) ani na kortikosteroidy vázící globulin (CBG). Jen 3 – 5 % celkové sérové koncentrace účinné látky je přítomno ve formě volného steroidu. Ethinylestradiolem indukované zvýšení SHBG neovlivňuje vazbu drospirenonu na sérové proteiny. Průměrný distribuční objem drospirenonu je  $3,7 \pm 1,2$  l/kg.

#### Biotransformace

Drospirenon je po perorálním podání z velké části metabolizován. Nejdůležitějšími metabolity v plazmě jsou kyselá forma drospirenonu vzniklá otevřením laktonového kruhu a 4,5-dihydro-drospirenon-3-sulfát, tvořené redukcí a následnou sulfatací. Drospirenon je také předmětem oxidativního metabolismu katalyzovaného CYP3A4.

In vitro má drospirenon schopnost slabě až středně silně inhibovat enzymy CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 a CYP3A4 cytochromu P450.

#### Eliminace

Rychlost metabolické clearance drospirenonu ze séra je  $1,5 \pm 0,2$  ml/min/kg. Drospirenon je vylučován v nezměněné formě pouze ve stopovém množství. Metabolity jsou vylučovány stolicí a močí v poměru 1,2 až 1,4. Poločas vylučování metabolitů močí a stolicí je asi 40 hodin.

#### Rovnovážný stav

Během léčebného cyklu je maximální koncentrace drospirenonu v rovnovážném stavu okolo 70 ng/ml dosaženo přibližně po 8 dnech léčby. Hladiny drospirenonu se akumuluji přibližně faktorem 3 v důsledku poměru konečného poločasu a dávkovacího intervalu.

## Zvláštní skupiny pacientů

### *Vliv poruchy funkce ledvin*

Hladiny drospirenonu v rovnovážném stavu u žen s mírnou poruchou funkce ledvin (clearance creatininu CL<sub>Cr</sub> 50-80 ml/min) byly srovnatelné s ženami, jejichž funkce ledvin byla normální. U žen se středně závažnou poruchou funkce ledvin (CL<sub>Cr</sub> 30-50 ml/min) byly hladiny drospirenonu v průměru o 37 % vyšší ve srovnání s ženami s normální funkcí ledvin. Léčba drospirenonem u žen s mírnou až středně těžkou poruchou funkce ledvin byla také dobře tolerována. Léčba drospirenonem nevykazovala žádný klinicky významný účinek na koncentrace draslíku v séru.

### *Vliv poruchy funkce jater*

U dobrovolnic se středně závažnou poruchou funkce jater byl po jednorázovém podání pozorován asi 50 % pokles perorální clearance ve srovnání s ženami s normální funkcí jater. Pozorovaný pokles clearance drospirenonu u dobrovolnic se středně závažnou poruchou funkce jater ve srovnání se zdravými se neprojevil jako patrný rozdíl koncentrací draslíku v séru. Dokonce ani za přítomnosti diabetes a současné léčby spironolaktonem (dvou faktorů, které predisponují pacienta k hyperkalémii), nebyl pozorován vzestup draslíku nad hranici rozmezí normálních hodnot. Závěrem lze říci, že u pacientek s mírnou nebo středně závažnou poruchou funkce jater (Child-Pugh B) byl drospirenon dobře tolerován.

### *Etnické skupiny*

Nebyly pozorovány žádné klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice drospirenonu nebo ethinylestradiolu mezi bílými ženami a Japonkami.

- Ethinylestradiol

## Absorpce

Perorálně podaný ethinylestradiol je rychle a kompletně absorbován. Nejvyšší sérové koncentrace okolo 33 pg/ml je dosaženo po jednorázové perorální dávce během 1 – 2 hodin. Absolutní biologická dostupnost je přibližně 60 % následkem presystémové konjugace a first-pass metabolismu. Současné požití stravy snížilo biologickou dostupnost ethinylestradiolu asi u 25 % sledovaných subjektů, zatímco u ostatních nebyly pozorovány žádné změny.

## Distribuce

Sérové koncentrace ethinylestradiolu klesají ve dvou fázích, konečná dispoziční fáze je charakterizována poločasem přibližně 24 hodin. Ethinylestradiol je vysoce, ale nespecificky vázán na sérový albumin (přibližně 98,5 %) a indukuje vzestup sérové koncentrace SHBG a kortikoid vázajícího globulinu (CBG). Distribuční objem byl stanoven na cca 5 l/kg.

## Biotransformace

Ethinylestradiol podléhá významnému metabolismu prvního průchodu v tenkém střevě a játrech. Ethinylestradiol je primárně metabolizován aromatickou hydroxylací, vzniká však velké množství různých hydroxylovaných a methylovaných metabolitů, které jsou přítomny jako volné metabolity nebo jako konjugáty s glukuronidy a sulfáty. Metabolická clearance ethinylestradiolu je kolem 5 ml/min/kg.

In vitro je ethinylestradiol reversibilní inhibitor CYP2C19, CYP1A1 a CYP1A2 a pevně vázaný inhibitor CYP3A4/5, CYP2C8 a CYP2J2.

## Eliminace

Ethinylestradiol není ve významném množství vylučován v nezměněné formě. Metabolity ethinylestradiolu jsou vylučovány močí a žlučí v poměru 4 : 6. Poločas exkrece metabolitů je asi 1 den.

### Rovnovážný stav

Rovnovážného stavu je dosaženo během druhé poloviny léčebného cyklu a sérové hladiny ethinylestradiolu se kumulují faktorem od 2,0 do 2,3.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

U laboratorních zvířat byly účinky drospirenonu a ethinylestradiolu omezeny na ty, které jsou spojeny s jejich známým farmakologickým působením. Zejména studie reprodukční toxicity odhalily u zvířat embryotoxické a fetotoxické účinky, které jsou považovány za druhově specifické. Při expozici drospirenonu v dávkách vyšších, než jaké jsou přijímány v přípravku Eloine, byly pozorovány účinky na diferenciaci pohlaví u plodů potkanů, ale nikoliv u plodů opic.

Studie posuzující riziko pro životní prostředí ukázaly, že ethinylestradiol a drospirenon mají potenciál představovat riziko pro vodní prostředí (viz bod 6.6).

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Účinné potahované tablety (světle růžové):

Placebo potahované tablety (bílé)

*Jádro tablety:*

monohydrát laktosy  
kukuřičný škrob  
magnesium-stearát (E470b)

monohydrát laktosy  
mikrokrytalická celulóza  
magnesium-stearát (E470b)

*Potahová vrstva tablet:*

hypromelóza (E464)  
mastek (E553b)  
oxid titaničitý (E171)  
červený oxid železitý (E172)

hypromelóza (E464)  
mastek (E553b)  
oxid titaničitý (E171)

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

5 let.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Průhledný blistr – PVC/Al v krabičce.

Velikosti balení:

28 tablet  
3 x 28 tablet  
6 x 28 tablet

Každý blistr obsahuje 24 světle růžových účinných potahovaných tablet a 4 bílé placebo potahované tablety.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

#### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Tento léčivý přípravek může představovat riziko pro životní prostředí (viz bod 5.3). Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

### **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Bayer AG  
Kaiser-Wilhelm-Allee 1  
51373 Leverkusen  
Německo

### **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

17/315/08-C

### **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

11.6.2008/12.12.2012

### **10. DATUM REVIZE TEXTU**

3.12.2018