

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Maitalon 3 mg/0,03 mg potahované tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje: drospirenonum 3,00 mg a ethinylestradiolum 0,03 mg.

#### Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna potahovaná tableta obsahuje 48,17 mg monohydrátu laktosy a 0,070 mg sójového lecitinu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Bílé až téměř bílé, kulaté, bikonvexní potahované tablety. Na jedné straně vyraženo „G63“, na druhé straně bez označení.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Perorální kontraceptivum.

Rozhodnutí předepsat přípravek Maitalon 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 Maitalon v porovnání s dalšími přípravky kombinované hormonální kontracepce - CHC (viz body 4.3 a 4.4).

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

Způsob podání: perorální podání.

#### Dávkování

##### **Jak užívat přípravek Maitalon**

Tablety se musí užívat v pořadí naznačeném na blistru každý den přibližně ve stejnou dobu. Zapijejí se podle potřeby tekutinou. Během 21 po sobě následujících dnů se užívá jedna tableta denně. Užívání z nového blistru začíná po sedmidenním intervalu bez užívání tablet, během kterého obvykle dojde ke krvácení z vysazení, které se objeví zhruba za 2 - 3 dny po užití poslední tablety a nemusí být ukončeno před zahájením užívání tablet z dalšího blistru.

##### **Jak zahájit užívání přípravku Maitalon**

- *Nepředcházelo-li užívání hormonální kontracepce (v předchozím měsíci)*

Užívání tablet se zahájí 1. den přirozeného cyklu ženy (tzn. první den jejího menstruačního krvácení).

- *Přechod z jiného kombinovaného hormonálního kontraceptiva (kombinované perorální kontraceptivum (COC), vaginální kroužek nebo transdermální náplast)*

Žena má zahájit užívání přípravku Maitalon nejlépe hned následující den po užití poslední aktivní tablety (poslední tableta obsahující léčivé látky) předchozího COC. Nejpozději však v den následující po obvyklém intervalu bez užívání tablet nebo po využívání placebo-tablet předchozího COC. V případě vaginálního kroužku nebo transdermální náplasti má žena začít užívat přípravek Maitalon nejlépe v den jejich odstranění a nejpozději v den, kdy by mělo dojít k jejich další aplikaci.

- *Přechod z kontracepční metody obsahující pouze progestin (tablety obsahující jen progestin, injekce, implantát) nebo z nitroděložního systému uvolňujícího progestin (IUS)*

Žena může být převedena z tablet obsahujících jen progestin kdykoli (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 zahájí užívání později, je třeba doporučit, aby použila navíc bariérovou metodu kontracepce po dobu prvních 7 dnů 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**

Pokud se užití tablety opozdí o **méně než 12 hodin**, není kontracepční ochrana snížena. 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 12 hodin**, kontracepční ochrana může být snížena. Další opatření se pak mohou řídit následujícími základními pravidly:

1. Užívání tablet nesmí být nikdy přerušeno na dobu delší než 7 dnů.
2. K dosažení odpovídající suprese hypothalamo-hypofyzo-ovariální osy je třeba 7 dnů nepřerušeno užívání tablet.

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

- *1. týden*

Žena musí užít poslední vynechanou tabletu okamžitě, jakmile si chybu uvědomí, i kdyby to znamenalo užití dvou 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 došlo v předchozích 7 dnech k pohlavnímu styku, je třeba uvážit možnost otěhotnění. Čím více tablet bylo vynecháno a čím blíže byly tyto tablety k pravidelnému intervalu bez užívání, tím větší je riziko otěhotnění.

- *2. týden*

Žena musí užít poslední vynechanou tabletu okamžitě, jakmile si chybu uvědomí, i kdyby to znamenalo užití dvou tablet současně. Poté pokračuje v užívání tablet v obvyklou dobu. Pokud žena užívala tablety pravidelně po dobu 7 dnů před první vynechanou tabletou, další kontracepční opatření nejsou nutná. Není-li tomu tak, nebo vynechala-li žena více než 1 tabletu, je třeba doporučit zvláštní kontracepční opatření po dobu 7 dnů.

- 3. týden

Vzhledem k nadcházejícímu 7dennímu intervalu bez užívání tablet je velké nebezpečí snížení spolehlivosti kontracepce. Přesto však lze upravením schématu užívání 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. Není-li tomu tak, musí žena zvolit první z následujících dvou možností a použít navíc další kontracepční opatření po dobu 7 dnů.

1. Žena musí užít poslední vynechanou tabletu okamžitě, jakmile si chybu uvědomí, i kdyby to znamenalo užití dvou tablet současně. Poté pokračuje v užívání tablet v obvyklou dobu. Užívání z následujícího blistru pak zahájí okamžitě po využívání předchozího blistru, tzn., mezi blistry není žádná přestávka. Krvácení z vysazení se pravděpodobně dostaví až po využívání druhého blistru, ale během užívání tablet může dojít ke špinění nebo krvácení z průniku.
2. Ženě lze také poradit, aby přerušila užívání tablet ze stávajícího blistru. Tím vznikne interval 7 dnů bez užívání tablet včetně dnů, kdy byly tablety vynechány, a následuje užívání z dalšího blistru.

Pokud žena zapomene užít tablety a následně se nedostaví krvácení z vysazení v prvním normálním intervalu bez užívání tablet, je třeba zvážit možnost těhotenství.

### **Postup v případě gastrointestinálních obtíží**

V případě závažných gastrointestinálních obtíží (zvracení nebo průjem) nemusí dojít k úplnému vstřebání a je třeba užít další kontracepční opatření.

Dojde-li do 3 - 4 hodin po užití tablety ke zvracení, má se užít co nejdříve nová (náhradní) tableta. Pokud je to možné, nová tableta se musí užít do 12 hodin od obvyklého času užívání. V případě, že je odstup delší než 12 hodin, doporučuje se postupovat podle návodu uvedeného v bodě 4.2 „Postup při vynechání tablet“, pokud je to vhodné. Nechce-li žena narušit obvyklé schéma užívání tablet, musí užít tabletu (y) z jiného blistru.

### **Jak posunout menstruační krvácení**

Přeje-li si žena oddálit krvácení, musí pokračovat v užívání tablet z dalšího blistru přípravku Maitalon bez obvyklé přestávky bez užívání tablet. Tak lze pokračovat podle potřeby až do využívání druhého blistru.

Během této doby může žena pozorovat krvácení z průniku nebo špinění. Po sedmidenním intervalu bez užívání tablet pak žena opět pokračuje v pravidelném užívání přípravku Maitalon.

Přeje-li si žena přesunout periodu na jiný den v týdnu, než na který vychází ve stávajícím schématu užívání, lze jí doporučit, aby zkrátila nastávající interval bez užívání tablet o tolik dnů, o kolik si přeje. Čím kratší bude interval, tím větší je riziko, že nedojde ke krvácení z vysazení, ale že bude docházet během užívání z následujícího blistru ke krvácení z průniku a špinění (podobně jako při oddálení menstruace).

### *Pediatrická populace*

Přípravek Maitalon je indikovaný jen po menarche. Na základě epidemiologických údajů o více než 2000 dospívajících ženách ve věku do 18 let nebyly nalezeny údaje, které by naznačovaly, že se bezpečnost a účinnost v této mladé věkové skupině liší od té, známé u žen ve věku nad 18 let.

## **4.3 Kontraindikace**

Kombinovaná hormonální kontraceptiva (CHC) nelze užívat v případech níže uvedených 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 déletrvajícím 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 hyperhomocysteinemie 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 dyslipoproteinemie.
- Těžké jaterní onemocnění právě probíhající nebo v anamnéze až do navrácení hodnot jaterních funkcí k normálu.
- Závažné selhání ledvin nebo akutní selhání ledvin.
- Tumor jater aktuální nebo v anamnéze (benigní či maligní).
- Známé nebo suspektní maligní bujení (např. pohlavních orgánů nebo prsů) ovlivněné pohlavními steroidy.
- Vaginální krvácení, jehož příčina nebyla objasněna.
- Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Hypersenzitivita na burské oříšky nebo sóju.

Přípravek Maitalon je kontraindikován při současném užívání léčivých přípravků obsahujících ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir, léčivých přípravků obsahujících glekaprevir/pibrentasvir nebo sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (viz bod 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 Maitalon 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 Maitalon 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 Maitalon 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 Maitalon, 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.**

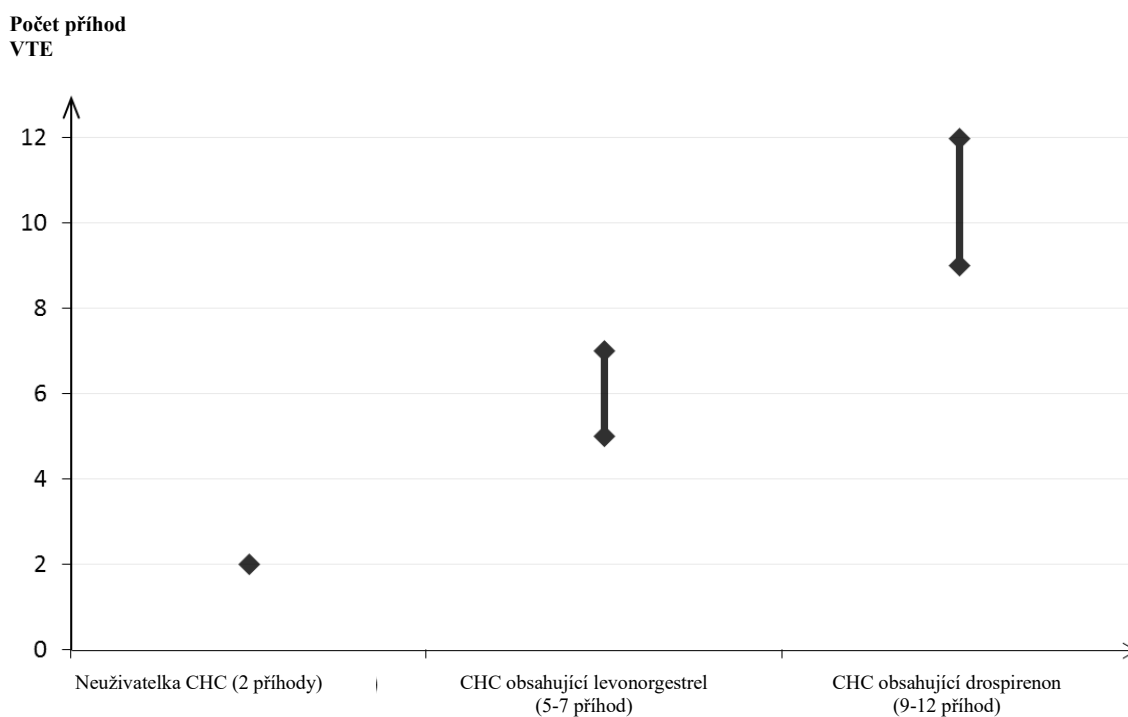
U žen, které neužívají CHC a nejsou těhotné, se asi u 2 z 10 000 vyvine VTE v průběhu jednoho roku. U každé jednotlivé ženy však může být riziko daleko vyšší v závislosti na jejích základních rizikových faktorech (viz níže).

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.

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



<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.

<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

Extremně 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 Maitalon 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).

#### **Tabulka: Rizikové faktory VTE**

Rizikový faktor	Poznámka
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,	V těchto situacích je doporučeno ukončit užívání antikoncepčních tablet (v případě plánovaného chirurgického výkonu minimálně 4 týdny předem) a

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	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 Maitalon 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 erythematoses, hemolyticko-uremický syndrom, chronické zánětlivé onemocnění střev (Crohnova choroba nebo ulcerózní kolitida) a srpkovitá anemie
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 „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 vstojem 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 Maitalon 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**

<b>Rizikový faktor</b>	<b>Poznámka</b>
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, hyperhomocysteinemie, chlopenní srdeční vada a fibrilace síní, dyslipoproteinemie a systémový lupus erythematoses.

### **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, že dlouhodobé užívání (> 5 let) kombinovaných perorálních kontraceptiv (COC) může přispívat ke zvýšenému riziku karcinomu cervixu. Dosud však stále pokračují spory o tom, do jaké míry lze tento nálezný vztahovat k sexuálnímu chování a dalším faktorům jako je lidský papilloma virus (HPV).

Meta-analýza z 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 karcinomů prsu u současných a dřívějších uživatelů COC je malé ve vztahu k celkovému riziku karcinomu prsu. Tyto studie neposkytují důkaz kauzality. Příčinou pozorovaného zvýšení rizika karcinomu prsu u uživatelů COC může být časnější diagnóza, biologický účinek COC nebo kombinace obojího. Karcinom prsu diagnostikovaný u současných nebo minulých uživatelů bývá klinicky méně pokročilý než u žen, které COC nikdy neužívaly.

V ojedinělých případech byly u uživatelů COC diagnostikovány benigní jaterní tumory a ještě vzácněji maligní jaterní tumory. Vzácně byly tyto tumory příčinou život ohrožujícího nitrobřišního 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.

S užíváním COC s vyšší dávkou estrogenů (0,05 mg ethinylestradiolu) se snižuje riziko výskytu karcinomu endometria a ovarií. Prozatím není jasné, zda toto platí také pro COC s nižšími dávkami estrogenů.

- Ostatní stavy

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 sebevražd a sebevražd. Ženám je třeba doporučit, aby se v případě změn nálady a příznaků deprese obrátily na svého lékaře, a to včetně období krátce po zahájení léčby.

Progestinová složka tohoto přípravku je antagonist aldosteronu s kalium šetřícím efektem. Ve většině případů není třeba očekávat zvýšení hladiny draslíku. Nicméně v klinické studii došlo u některých pacientek s mírnou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin a při současném užívání draslík šetřících léčivých přípravků k mírnému, ale ne signifikantnímu, zvýšení sérových hladin draslíku během užívání drospirenonu. Proto je doporučeno monitorovat hladiny draslíku v séru během prvního léčebného cyklu u pacientek s renální nedostatečností a hladinou draslíku na horní hranici normy před léčbou a zvláště během současné léčby draslík šetřícími přípravky. Viz také bod 4.5.

U žen, které trpí hypertriglyceridemií, nebo které mají toto onemocnění v rodinné anamnéze, může být v průběhu užívání COC zvýšené riziko pankreatitidy.

Přestože bylo u mnoha žen užívajících COC zaznamenáno lehké zvýšení krevního tlaku, klinicky významný vzestup je vzácný. Jen tyto vzácné případy jsou důvodem k okamžitému ukončení užívání COC. Pokud se během užívání COC vyskytnou u pacientek s preexistující hypertenzí konstantně zvýšené hodnoty krevního tlaku nebo signifikantně zvýšený krevní tlak neodpovídá přiměřeným způsobem na antihypertenzní terapii, je třeba COC vysadit. Uzná-li lékař za vhodné, lze COC opět nasadit po dosažení normálních hodnot krevního tlaku antihypertenzní terapií.

O zhoršení nebo prvním projevu následujících stavů se hovoří v souvislosti s těhotenstvím a užíváním COC, ale průkaz souvislosti s COC je nepřesvědčivý: žloutenka a/nebo svědění související s cholestázou, tvorba žlučových kamenů, porfyrie, systémový lupus erythematodes, hemolyticko-uremický syndrom, Sydenhamova chorea, herpes gestationis, ztráta sluchu způsobená otosklerózou.

Exogenní estrogény mohou vyvolat nebo zhoršit příznaky dědičného a získaného angioedému.

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

Přestože COC mohou mít vliv na periferní rezistenci na insulin a na glukosovou toleranci, neexistuje důkaz, že u diabetiček užívajících nízkodávková COC (obsahujících < 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 užívání COC.

S užíváním COC může mít souvislost zhoršení endogenní deprese, epilepsie, Crohnovy choroby a ulcerózní kolitidy.

Někdy se může objevit chloasma a to zvláště u žen, které mají v anamnéze chloasma gravidarum. Ženy, které mají dispozici ke vzniku chloasmat, se mají během užívání COC vyhnout slunění a expozici ultrafialovému záření.

### **Lékařské vyšetření/konzultace**

Před prvním užíváním nebo znovuzahájením užívání přípravku Maitalon 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 Maitalon 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 tablety (viz bod 4.2), v případě gastrointestinálních poruch (viz bod 4.2) nebo při současném užívání dalších léků (viz bod 4.5).

### **Snížení kontroly cyklu**

Při užívání kteréhokoli COC se může objevit nepravidelné krvácení (špinění nebo krvácení z průniku) a to především během prvních měsíců užívání. Z toho důvodu má hledání příčiny nepravidelného krvácení smysl až po adaptačním intervalu přibližně tří cyklů.

Pokud nepravidelné krvácení pokračuje nebo se objeví po období pravidelných cyklů, pak je třeba uvážit možnost nehormonální příčiny a provést odpovídající diagnostické kroky k vyloučení malignity nebo těhotenství. Mohou zahrnovat i kytetáž.

U některých žen nemusí dojít během intervalu bez užívání tablet ke krvácení z vysazení. Je-li COC užíváno podle pokynů popsanych v bodě 4.2, je nepravděpodobné, že je žena těhotná. Pokud však COC nebylo užíváno před prvním vynechaným krvácením pravidelně nebo nedošlo-li ke krvácení z vysazení dvakrát, je třeba před dalším užíváním COC vyloučit těhotenství.

### **Pomocné látky**

Tento léčivý přípravek obsahuje 48,17 mg monohydrátu laktosy v jedné tabletě. Pacientky se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento přípravek užívat.

Tento léčivý přípravek obsahuje 0,070 mg sójového lecithinu v jedné tabletě. Tento léčivý přípravek se nemá podávat pacientkám s alergií na arašídy nebo sóju.

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

Poznámka: Pro identifikaci potenciálních interakcí je třeba se seznámit s preskripčními informacemi současně podávaných přípravků.

#### Farmakodynamické interakce

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 na 5násobek horní hranice normálních hodnot (ULN) výrazně častěji u žen, které užívaly léčivé přípravky obsahující ethinylestradiol, jako jsou kombinovaná hormonální kontraceptiva (CHC). Navíc také u pacientek léčených glekaprevirem/pibrentasvirem nebo sofosbuvirem/velpatasvirem/voxilaprevirem bylo pozorováno zvýšení hladin ALT u žen užívajících léčivé přípravky obsahující ethinylestradiol, jako je CHC (viz bod 4.3). Proto je třeba užívatelky přípravku Maitalon před zahájením léčby těmito kombinovanými léčebnými režimy převést na alternativní antikoncepční metodu (např. antikoncepce obsahující jen progestin nebo nehormonální metody). Užívání přípravku Maitalon je možné znovu začít 2 týdny po ukončení léčby těmito kombinovanými režimy.

#### Farmakokinetické interakce

- Účinky jiných léčivých přípravků na přípravek Maitalon

Interakce se mohou objevit s léky, které indukují mikrozomální 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 musí být používána po celou dobu léčby souběžně podávaným lékem a dalších 28 dní po ukončení léčby.

Pokud léčba zasáhne do období ukončení užívání tablet COC ze stávajícího blistru, pak se má další blister COC začít užívat ihned po předchozím blistru bez obvyklého intervalu bez užívání tablet.

#### 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 indukci) 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 různými účinky 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 plasmatickou 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 jakýchkoli pochyb by ženy, které jsou na léčbě inhibitory proteázy nebo nenukleosidovými inhibitory reverzní transkriptázy, měly navíc použít bariérovou kontracepční metodu.

*Látky snižující clearance COC (inhibitory enzymů):*

Klinický význam potenciálních interakcí s inhibitory enzymů zůstává neznámý.

Současné podávání silných inhibitorů CYP3A4 může zvýšit koncentrace estrogenu nebo progestinu nebo obou v plasmě.

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

Bylo zjištěno, že etorikoxib v dávkách 60 až 120 mg/den zvyšuje koncentrace ethinylestradiolu v plasmě 1,4 až 1,6krát, zejména při současném podávání s kombinovanými hormonálními kontraceptivy obsahujícími 0,035 mg ethinylestradiolu.

- Účinky přípravku Maitalon na jiné léčivé přípravky

Perorální kontraceptiva mohou ovlivnit metabolismus některých jiných léčivých látek. Tudíž jejich plasmatické a tkáňové koncentrace mohou být buď zvýšeny (např. cyklosporin) nebo sníženy (např. lamotrigin).

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

Klinické údaje naznačují, že ethinylestradiol inhibuje clearance substrátů CYP1A2, což vede k mírnému (např. theofylinu) nebo střednímu (např. tizanidinu) zvýšení jejich koncentrace v plasmě.

- Jiné formy interakce

U pacientů bez renální insuficience užívajících současně drospirenon a ACE-inhibitory nebo NSAID nebyl prokázáný signifikantní vliv na hladinu draslíku v séru. Nicméně současné užívání kombinace drospirenon/ethinylestradiol s antagonisty aldosteronu nebo kalium šetřícími diuretiky nebylo hodnoceno. V tomto případě je třeba sledovat hladiny draslíku v séru během prvního léčebného cyklu, viz také bod 4.4.

- 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. corticosteroid binding globulin a lipid / lipoproteinové frakce, parametry metabolismu uhlovodanů a parametry koagulace a fibrinolýzy. Změny však obvykle zůstávají v rozmezí normálních laboratorních hodnot.

Drospirenon způsobuje svojí mírnou antimineralkortikoidní aktivitou zvýšení plasmatické aktivity reninu a plasmatického aldosteronu.

## 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

### Těhotenství

Přípravek Maitalon není indikován během těhotenství.

Pokud během užívání kombinace drospirenon/ethinylestradiol dojde k otěhotnění, 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 nezáměrně 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 kombinace drospirenon/ethinylestradiol v těhotenství jsou příliš omezené, než aby bylo možno udělat závěry týkající se negativního vlivu kombinace drospirenon/ethinylestradiol na těhotenství, zdraví plodu nebo novorozence. Relevantní epidemiologické údaje ještě nejsou dostupné.

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

### Kojení

Kojení může být ovlivněno COC, která mohou snižovat množství a měnit složení mateřského mléka. Z toho důvodu se užívání COC obecně nedoporučuje, dokud matka dítě zcela neodstaví. Malé množství kontracepčních steroidů a/nebo jejich metabolitů může být během užívání COC vylučováno do mléka. Tato množství mohou mít vliv na dítě.

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

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny. U uživatelů COC nebyl pozorován žádný vliv na řízení a obsluhu strojů.

#### 4.8 Nežádoucí účinky

Závažné nežádoucí účinky spojené s užíváním COC jsou uvedeny v bodě 4.4.

Během užívání kombinace drospirenon/ethinylestradiol (jako je přípravek Maitalon) byly hlášeny následující nežádoucí účinky:

Třída orgánových systémů (MedDRA)	Frekvence nežádoucích účinků			
	Časté (≥1/100 až <1/10)	Méně časté (≥1/1000 až <1/100)	Vzácné (≥1/10000 až <1/1000)	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
Poruchy imunitního systému			hypersenzitivita, astma	exacerbace příznaků dědičného a získaného angioedému
Psychiatrické poruchy	depresivní nálada	zvýšení libida, snížení libida		
Poruchy nervového systému	bolest hlavy			
Poruchy ucha a labyrintu			hypoakuzie	
Cévní poruchy	migréna	hypertenze, hypotenze	venózní tromboembolismus (VTE), arteriální tromboembolismus (ATE)	
Gastrointestinální poruchy	nauzea	zvracení, průjem		
Poruchy kůže a podkožní tkáň		akné, ekzém, pruritus, alopecie	erythema nodosum, erythema multiforme	
Poruchy reprodukčního systému a prsu	poruchy menstruačního cyklu, intermenstruační krvácení, bolest prsů, citlivost prsů, vaginální výtok, vulvovaginální kandidóza	zvětšení prsů, vaginální infekce	výtok z prsů	
Celkové poruchy a		retence		

reakce v místě aplikace		tekutin, zvýšení tělesné hmotnosti, snížení tělesné hmotnosti		
-------------------------	--	---	--	--

#### 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, které byly zmíněny v bodě 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití, byly popsány u žen užívajících COC:

- Venózní tromboembolické poruchy;
- Arteriální tromboembolické poruchy;
- Hypertenze;
- Jaterní tumory;
- Výskyt nebo zhoršení stavů, pro které spojení s užíváním COC není jednoznačné: Crohnova choroba, ulcerózní kolitida, epilepsie, děložní myomy, porfyrie, systémový lupus erythematosus, 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;
- Exogenní estrogeny mohou vyvolat nebo zhoršit příznaky dědičného a získaného angioedému.

U uživatelů COC je lehce zvýšena frekvence diagnózy rakoviny prsu. Protože rakovina prsu je vzácná u žen do 40 let věku, počet případů navíc je ve vztahu k celkovému riziku rakoviny prsu malý. Kauzální vztah k COC není znám. Další informace viz body 4.3 a 4.4.

#### *Interakce*

Výsledkem 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

Nejsou zkušenosti s předávkováním přípravkem Maitalon. Na základě obecných zkušeností s ostatními kombinovanými perorálními kontraceptivy by se v tomto případě mohly pravděpodobně vyskytnout tyto symptomy: nauzea, zvracení a krvácení z vysazení. Krvácení z vysazení se může vyskytnout i u dívek před nástupem menarche, pokud nedopatřením užijí léčivý přípravek. Neexistují žádná antidota a další léčba má být symptomatická.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: progestiny a estrogeny, fixní kombinace

ATC kód: G03AA12

Pearl index pro selhání metody: 0,09 (horní hranice 95% intervalu spolehlivosti: 0,32).

Celkový Pearl Index (selhání metody + selhání pacientky): 0,57 (horní hranice 95% intervalu spolehlivosti: 0,90).

#### Mechanismus účinku

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

Přípravek Maitalon je kombinované perorální kontraceptivum obsahující ethinylestradiol a progestin drospirenon. V terapeutických dávkách má drospirenon také antiandrogenní a mírné antimineralkortikoidní vlastnosti. Nemá estrogenní, glukokortikoidní ani antiglukokortikoidní aktivitu. Toto dává drospirenonu farmakologický profil výrazně se podobající přirozenému hormonu progesteronu.

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

### 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

- Drospirenon

#### Absorpce

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

#### Distribuce

Po perorálním podání klesá sérová hladina drospirenonu ve dvou fázích s konečným poločasem 31 hodin. Drospirenon je vázán na sérový albumin, není vázán na pohlavní hormony vážící globulin (SHBG) ani na kortikosteroidy vážící globulin (CBG). Jen 3 - 5 % celkové sérové koncentrace léčivé 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 kompletně metabolizován. Nejdůležitějšími metabolity v plasmě jsou kyselá forma drospirenonu vzniklá otevřením laktonového kruhu a 4,5-dihydro-drospirenon-3-

sulfát vznikající redukcí a následnou sulfatací. Drospirenon podléhá také oxidativnímu metabolismu katalyzovanému CYP3A4.

Drospirenon je in vitro schopen mírně až středně silně inhibovat enzymy cytochromu P450 CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 a CYP3A4.

### 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. Jeho 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 v séru se akumulují přibližně faktorem 3 v důsledku poměru konečného poločasu a dávkovacího intervalu.

### Zvláštní skupiny populace

#### *Vliv poruchy funkce ledvin*

Hladiny drospirenonu v ustáleném stavu u žen s mírnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 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*

Ve studii s jednorázovým podáním byl u dobrovolnic se středně závažnou poruchou funkce jater pozorován 50%ní pokles perorální clearance (CL/F) 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 diabetu a současné léčby spironolaktonem (dva faktory, které predisponují pacienta k hyperkalemii), nebyl pozorován vzestup draslíku nad hranici rozmezí normálních hodnot.

Lze uzavřít, že léčba drospirenonem je pacientkami s mírnou nebo se středně závažnou poruchou funkce jater (Child-Pugh B) dobře tolerována.

#### *Etnické skupiny*

Nebyly pozorovány žádné klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice drospirenonu a ethinylestradiolu mezi kavkazskými a japonskými ženami.

- Ethinylestradiol

### Absorpce

Perorálně podaný ethinylestradiol je rychle a kompletně absorbován. Po podání 30 µg je maximální sérové koncentrace 100 pg/ml dosaženo během 1 – 2 hodin. Ethinylestradiol podléhá silnému „first-pass“ efektu, který vykazuje velkou interindividuální variabilitu. Absolutní biologická dostupnost je okolo 45%.

### Distribuce

Distribuční objem je uváděn kolem 5 l/kg a vazba na proteiny v plasmě přibližně 98 %. Ethinylestradiol indukuje syntézu SHBG a CBG v játrech. Během léčby 30 µg ethinylestradiolu došlo ke zvýšení plasmatické koncentrace SHBG ze 70 na přibližně 350 nmol/l. Ethinylestradiol proniká v malém množství do mateřského mléka (0,02% dávky).

### Biotransformace

Ethinylestradiol podléhá významnému metabolismu prvního průchodu ve střevě a v 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 uváděna kolem 5 ml/min/kg.

Ethinylestradiol je in vitro reverzibilním inhibitorem CYP2C19, CYP1A1 a CYP1A2 a také inhibitorem mechanismu 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. Eliminační poločas je 20 hodin.

### Rovnovážný stav

Rovnovážného stavu je dosaženo během druhé poloviny léčebného cyklu a sérové hladiny ethinylestradiolu se kumulují faktorem od 1,4 do 2,1.

## **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 dávkám vyšším, než jaké jsou u uživatelů kombinace drospirenon/ethinylestradiol, byly pozorovány účinky na diferenciaci pohlaví u plodů potkanů, ale nikoli u plodů opic.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Jádro tablety:

Monohydrát laktosy  
Předbobtnalý kukuřičný škrob  
Kukuřičný škrob  
Povidon 25  
Magnesium-stearát

#### Potah tablety:

Polyvinylalkohol  
Oxid titaničitý (E171)  
Mastek (E553b)  
Makrogol 3350  
Sójový lecithin

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky

#### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte při teplotě do 30 °C

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

#### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Přípravek Maitalon 3 mg/0,03 mg potahované tablety je balen v PVC/PVDC/Al blistrech.

Blistry jsou baleny v papírové krabičce, v každé krabičce je pouzdro. Do krabičky jsou volně vloženy etikety s českými popisky dnů v týdnu .

#### **Upozornění:**

V členské zemi EHP, ze které je tento přípravek dovážen (Portugalsko), je přípravek registrován pod názvem "Aranka". Tento název je uveden na blistru.

Text na vnitřním obalu (blistru) je v portugalštině. Překlad textu je uveden v Příbalové informaci.

#### **Velikost balení:**

3 x 21 potahovaných tablet

#### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Žádné zvláštní požadavky.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

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

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

#### **Souběžný dovozce:**

Best Pharm a.s.,  
Beranových 65,  
199 02 Praha 9 – Letňany,  
Česká republika

### **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

17/267/10-C/PI/001/16

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

Datum první registrace: 5. 4. 2017 / 15.3.2022

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

14. 8. 2025