

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Yosefinne 0,02 mg/3 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

24 růžových potahovaných tablet (aktivní tablety):

Jedna potahovaná tableta obsahuje ethinylestradiolum 0,02 mg a drospirenonum 3 mg.

Pomocná látka se známým účinkem: jedna potahovaná tableta obsahuje 44 mg monohydrátu laktosy.

4 bílé potahované tablety (placebo):

Tablety neobsahují léčivé látky.

Pomocná látka se známým účinkem: jedna potahovaná tableta obsahuje 89,5 mg laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Aktivní tableta je růžová, kulatá, potahovaná tableta o průměru 5,7 mm.

Placebo tableta je bílá, kulatá, potahovaná tableta o průměru 5,7 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Perorální antikoncepce.

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

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Jak užívat přípravek Yosefinne

Tablety se musí užívat každý den přibližně ve stejnou dobu, v pořadí vyznačeném na blistru. Je-li třeba, zapíjejí se tekutinou. Užívání tablet je kontinuální. Užívá se jedna tableta denně po dobu 28 po sobě následujících dnů. Užívání z nového blistru začíná další den po užití poslední tablety z předchozího

blistru. Krvácení z vysazení začíná obvykle 2. – 3. den užívání placebo tablet (poslední řádek blistru) a nemusí být ukončeno v době zahájení užívání z dalšího blistru.

Jak zahájit užívání přípravku Yosefinne

- Nepředcházelo-li užívání hormonální kontracepce (v předchozím měsíci)
Užívání tablet se zahájí první den přirozeného menstruačního cyklu ženy (tzn. první den jejího menstruačního krvácení).
- Přejít z kombinovaného hormonálního kontraceptiva (kombinovaného perorálního kontraceptiva - COC), vaginálního kroužku nebo transdermální náplasti
Žena by měla začít užívat přípravek Yosefinne nejlépe následující den po užití poslední aktivní tablety (poslední tablety obsahující léčivé látky) jejího předchozího COC, ale nejpozději v den následující po obvyklém intervalu bez užívání tablet nebo po období užívání placebo tablet předchozího COC. V případě použití vaginálního kroužku nebo transdermální náplasti by měla žena začít s užíváním přípravku Yosefinne nejlépe v den jejich odstranění, ale nejpozději v době, kdy by mělo dojít k jejich další aplikaci či zavedení.
- Přejít z kontracepční metody obsahující pouze progestogen (pilulka s progestogenem, injekce, implantát) nebo z nitroděložního systému uvolňujícího progestogen (IUS)
Žena může být převedena z pilulky s progestogenem kdykoli (z implantátu nebo z IUS v den jeho vyjmutí, z injekcí v den, kdy by měla být podána další injekce), ale ve všech těchto případech je třeba doporučit navíc užití bariérové metody kontracepce po dobu prvních 7 dnů užívání tablet.
- Užívání po potratu v prvním trimestru
Žena může začít s užíváním 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. 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 placebo tablet z poslední (4.) řádky blistru není třeba věnovat zvláštní pozornost. Je však třeba je zlikvidovat, aby se zabránilo nechtěnému prodloužení placebo fáze. Následující pokyny se týkají pouze **aktivních tablet**:

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

Je-li užití tablety opožděno **o více než 24 hodin**, kontracepční ochrana může být snížena. Postup při vynechání tablet se pak může 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 dnů.
2. K dosažení odpovídající suprese hypotalamo-hypofyzo-ovariální osy je třeba 7 dnů nepřerušeno užívání tablet.

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

- Den 1 - 7

Uživatelka musí užít poslední vynechanou tabletu okamžitě, jakmile si vzpomene, 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 zvážit možnost otěhotnění. Čím více tablet bylo vynecháno a čím blíže byly tyto tablety k období užívání placebo tablet, tím větší je riziko otěhotnění.

- Den 8 - 14

Uživatelka musí užít poslední vynechanou tabletu okamžitě, jakmile si vzpomene, 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, zvláštní kontracepční opatření nejsou nutná.

Vynechala-li však žena více než 1 tabletu, je třeba doporučit zvláštní kontracepční opatření po dobu 7 dnů.

- Den 15 - 24

Vzhledem k bezprostředně nadcházejícímu období užívání placebo tablet je velké nebezpečí snížení spolehlivosti kontracepce. Přesto však lze předejít snížení kontracepční ochrany, a to upravením schématu užívání. 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, žena musí zvolit první z následujících dvou možností a použít navíc další kontracepční opatření po dobu 7 dnů.

1. Uživatelka musí užít poslední vynechanou tabletu okamžitě, jakmile si vzpomene, i kdyby to znamenalo užití dvou tablet současně. Poté pokračuje v užívání tablet v obvyklou dobu, dokud neužije poslední aktivní tabletu. Čtyři placebo tablety z posledního řádku blistru musí vyřadit a načít ihned následující blister. Krvácení z vysazení se pravděpodobně nedostaví dříve, než jsou spotřebovány aktivní tablety z druhého blistru, ale během užívání tablet může dojít ke špinění nebo krvácení z průniku.
2. Ženě lze také poradit, aby přerušila užívání aktivních tablet ze stávajícího blistru a užívala placebo tablety po dobu až 4 dnů, včetně dnů, kdy byly tablety vynechány. Poté následuje užívání z dalšího blistru.

Pokud žena zapomene užít tablety a následně se nedostaví krvácení z vysazení ve fázi užívání placebo tablet, je třeba zvážit možnost těhotenství.

Doporučení v případě gastrointestinálních poruch

V případě závažnějších gastrointestinálních poruch (například zvracení nebo průjmu) nemusí dojít k úplnému vstřebání a je třeba dalších kontracepčních opatření. Dojde-li během 3 - 4 hodin po užití tablety ke zvracení, je třeba co nejdříve užít novou (náhradní) tabletu. Nová tableta se má, pokud možno, užít do 24 hodin od obvyklé doby užívání. Pokud uplynulo více než 24 hodin, lze aplikovat postup při vynechání tablety uvedený v bodě 4.2 „Postup při vynechání tablet“. Nechce-li žena měnit obvyklé schéma užívání tablet, musí užít zvláštní tabletu(y) z jiného blistru.

Jak oddálit krvácení

Přeje-li si žena oddálit krvácení, musí pokračovat v užívání tablet z dalšího blistru přípravku Yosefinne, přičemž vynechá placebo tablety ve stávajícím blistru. Tak lze pokračovat podle přání až do využívání aktivních tablet z druhého blistru. Během této doby může žena pozorovat krvácení z průniku nebo špinění. Po fázi užívání placebo tablet pak žena opět pokračuje v pravidelném užívání přípravku Yosefinne.

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 fázi placebo 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 periody).

Doplňující informace pro zvláštní skupiny osob

Pediatrická populace

Přípravek Yosefinne je indikován pouze po menarche.

Starší pacientky

Přípravek Yosefinne není indikován po menopauze.

Pacientky s poruchou funkce jater

Přípravek Yosefinne je kontraindikován u žen s těžkými jaterními onemocněními (viz také body 4.3 a 5.2).

Pacientky s poruchou funkce ledvin

Přípravek Yosefinne je kontraindikován u žen s těžkou poruchou funkce ledvin nebo akutním renálním selháním (viz také body 4.3 a 5.2).

Způsob podání

Perorální podání

4.3 Kontraindikace

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

- Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- 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 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.
- Těžké jaterní onemocnění právě probíhající nebo v anamnéze až do navrácení hodnot jaterních funkcí k normálu.
- Závažná nedostatečnost ledvin nebo akutní selhání ledvin
- Existující jaterní tumory (benigní či maligní) nebo jejich výskyt v anamnéze.
- Známé malignity ovlivněné pohlavními steroidy (např. pohlavních orgánů nebo prsů) nebo podezření na ně.
- Vaginální krvácení s nediagnostikovanou příčinou.

Přípravek Yosefinne 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 Yosefinne 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 Yosefinne ukončit.

V případě podezření nebo potvrzení VTE nebo ATE, má být užívání CHC přerušeno. V případě, že je zahájena antikoagulační léčba, musí být zajištěna adekvátní alternativní kontracepce vzhledem k teratogenitě antikoagulační terapie (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 Yosefinne 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 Yosefinne, 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 trvajícím 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 se¹, 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 6² případy u žen, které používají CHC obsahující levonorgestrel.

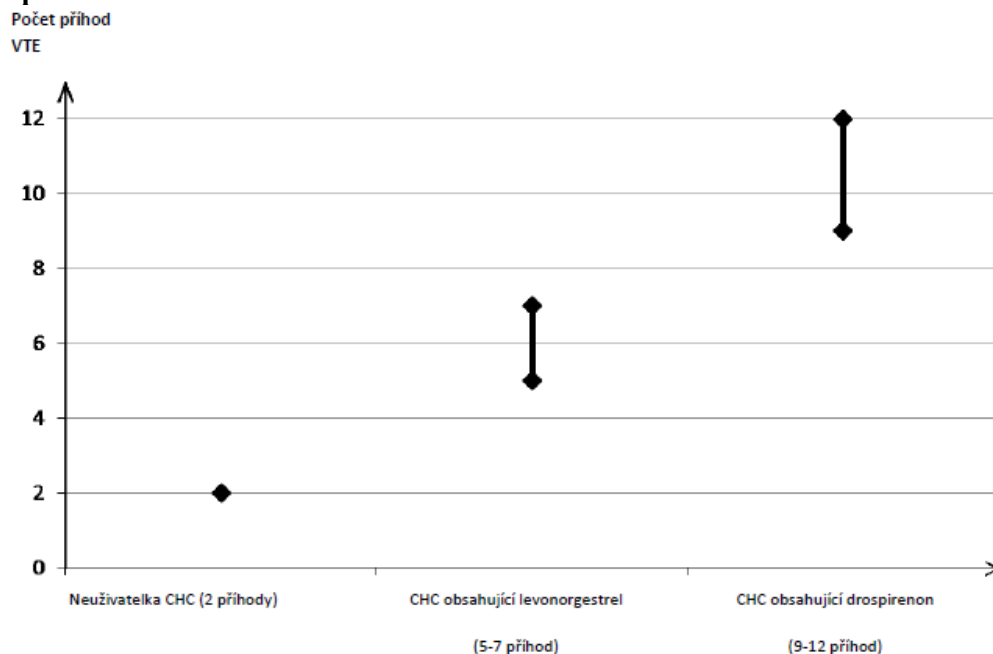
V obou případech je tento počet VTE za rok menší, než počet očekávaný u žen během těhotenství nebo po porodu.

VTE může být fatální v 1-2 % případů.

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

² 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.

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 Yosefinne 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 ²)	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.	V těchto situacích je doporučeno ukončit užívání pilulky (v případě plánovaného chirurgického výkonu minimálně 4 týdny předem) a nezahajovat užívání/používání 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 Yosefinne nebyl předem vysazen.
Poznámka: dočasná imobilizace, včetně cestování letadlem >4 hodiny může být také rizikovým faktorem VTE, zvláště u žen s dalšími rizikovými faktory	

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 erytematoses, 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;
- 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 Yosefinne 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 ²)	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 erytematodes.

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 uvedeno zvýšené riziko karcinomu děložního hrdla při dlouhodobém užívání (déle než 5 let) kombinovaných perorálních kontraceptiv (COC), ale stále pokračují spory o tom, do jaké míry lze tento nálezní vztahovat k vlivům sexuálního chování a dalším faktorům jako například lidskému papilomaviru (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 mizí během 10 let po ukončení užívání COC. Vzhledem k tomu, že karcinom prsu je u žen do 40 let vzácný, zvýšení počtu diagnostikovaných karcinomů prsu u současných a dřívějších uživatelek COC je malé ve vztahu k celkovému riziku karcinomu prsu. Tyto studie neposkytují důkaz kauzality. Příčinou pozorovaného zvýšení rizika karcinomu prsu u uživatelek COC může být časnější diagnóza, biologický účinek COC nebo kombinace obojího. Karcinom prsu diagnostikovaný u současných nebo minulých uživatelek bývá klinicky méně pokročilý než karcinom u žen, které COC nikdy neužívaly.

Ve vzácných případech byly u uživatelek 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 nadbříšku, zvětšení jater nebo známky nitrobřišního krvácení u ženy užívající COC, je třeba v diferenciální diagnóze vzít v úvahu možnost výskytu hepatálního tumoru.

Při užívání vysokodávkových COC (50 μ g ethinylestradiolu) bylo pozorováno snížení rizika karcinomu ovaria a endometria. Zda se to vztahuje i na podávání nízkodávkových COC, není známo.

Ostatní stavy

Progestinová složka přípravku Yosefinne je antagonistou aldosteronu s draslík šetřícími vlastnostmi. Ve většině případů se neočekává zvýšení hladin draslíku. V jedné klinické studii byl však u některých pacientek trpících mírným nebo středně závažným poškozením funkce ledvin a užívajících současně draslík šetřící léčivé přípravky pozorován mírný, ale ne významný, nárůst hladiny sérového draslíku při podávání drospirenonu. Proto se doporučuje sledovat sérový draslík u pacientek s renální insuficiencí a hladinou sérového draslíku před léčbou v horním referenčním rozmezí, a zejména během současného podávání léčivých přípravků šetřících draslík. 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 kombinovaná perorální kontraceptiva zaznamenáno lehké zvýšení krevního tlaku, klinicky významný vzestup je vzácný. Pouze tyto vzácné případy jsou důvodem pro okamžité přerušování užívání COC. Pokud se při použití COC u již dříve existující hypertenze objeví konstantně zvýšené hodnoty nebo náhlý vzestup krevního tlaku, které neodpovídají adekvátně na antihypertenzní léčbu, COC musí být vysazeno. Uzná-li lékař za vhodné, může být kombinované perorální kontraceptivum opět nasazeno, jestliže lze antihypertenzní terapií dosáhnout normálních hodnot krevního tlaku.

O zhoršení nebo prvním projevu následujících stavů se hovoří v souvislosti jak s těhotenstvím, tak užíváním kombinovaných perorálních kontraceptiv, ale průkaz souvislosti s kombinovanými perorálními kontraceptivy je u těchto stavů nepřesvědčivý: žloutenka a/nebo svědění související s cholestázou, žlučové kameny, 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 kombinovaných perorálních kontraceptiv (COC) může být nevyhnutelné při akutních a chronických poruchách jaterních funkcí na dobu, než se markéry 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 inzulínovou rezistenci a na glukózovou toleranci, neexistuje důkaz, že u diabetiček užívajících nízkodávkovaná COC (obsahujících <0,05 mg ethinylestradiolu) je nutné změnit terapeutický režim pro diabetes. V každém případě však diabetičky užívající kombinovaná perorální kontraceptiva musí být pečlivě sledovány, zvláště na začátku jejich užívání.

V souvislosti s užíváním COC bylo hlášeno zhoršení 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, by se měly během užívání COC vyhnout slunění a expozici ultrafialovému záření.

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 změn nálady a příznaků deprese obrátily na svého lékaře, a to včetně období krátce po zahájení léčby.

Lékařské vyšetření /konzultace

Před prvním zahájením nebo znovuzahájením léčby přípravkem Yosefinne 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 Yosefinne 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.

Snížená účinnost

Účinnost kombinovaných perorálních kontraceptiv může být snížena například při vynechání aktivní tablety (viz bod 4.2), v případě gastrointestinálních poruch při užívání aktivních tablet (viz bod 4.2), nebo při současném užívání dalších léků (viz bod 4.5).

Snížená kontrola cyklu

Při užívání všech kombinovaných perorálních kontraceptiv (COC) se může objevit nepravidelné krvácení (špinění nebo krvácení z průniku), a to především během prvních měsíců užívání. Z tohoto 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 nehormonálních příčin a provést odpovídající diagnostické kroky k vyloučení malignity nebo těhotenství. Tato opatření mohou zahrnovat i kyretáž.

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

Přípravek Yosefinne obsahuje laktosu a sodík

Růžová tableta tohoto léčivého přípravku obsahuje 44 mg monohydrátu laktosy, bílá tableta obsahuje 89,5 mg bezvodé laktosy. Pacientky se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento přípravek užívat.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Poznámka: Aby byly identifikovány možné interakce, měly by být prověřeny preskripční informace současně užívaných léčivých přípravků.

- *Účinky jiných léčivých přípravků na přípravek Yosefinne*

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

Postup

Indukce enzymů může být pozorována již po několika dnech léčby. Maximální indukce enzymů je obvykle pozorována během několika týdnů. Po ukončení léčby může indukce enzymů přetrvávat po dobu okolo 4 týdnů.

Krátkodobá léčba

Ženy, které se léčí některým z enzymy indukujících léků, mají přechodně používat navíc k COC bariérovou kontracepční metodu nebo jinou metodu kontracepce. Bariérová metoda musí být používána po celou dobu léčby souběžně podávaným lékem a dalších 28 dní po jejím ukončení. Pokud léčba zasáhne do období ukončení užívání aktivních tablet v blistru COC, je nutné placebo tablety vyřadit a začít ihned užívat další blistr COC.

Dlouhodobá léčba

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

V literatuře byly popsány následující interakce.

Látky zvyšující clearance COC (snižují účinnost COC indukci enzymů), např.

Barbituráty, bosentan, karbamazepin, fenytoin, primidon, rifampicin a léky na HIV infekci jako ritonavir, nevirapin a efavirenz a zřejmě také felbamát, griseofulvin, oxkarbazepin, topiramát a rostlinné přípravky obsahující třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*)

Látky s variabilními účinky na clearance COC

Při současném užívání s COC může mnoho kombinací inhibitorů HIV proteáz a nenukleosidových inhibitorů reverzní transkriptázy včetně kombinací s HCV inhibitory zvýšit či snížit plazmatickou koncentraci estrogenu nebo progesteronu. Čistý účinek těchto změn může být v některých případech klinicky relevantní.

Proto je nutné prostudovat informace o přípravku k souběžné léčbě HIV/HCV, aby byly identifikovány případné interakce a přijata příslušná opatření. V případě jakýchkoli pochybností má být použita navíc další bariérová metoda kontracepce u žen užívajících inhibitory proteáz nebo nenukleosidové inhibitory reverzních transkriptáz.

Látky snižující clearance COC (inhibitory enzymů)

Klinický význam potenciálních interakcí s inhibitory enzymů zůstává neznámý.

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

Ve studii s opakovanými dávkami kombinace drospirenon (3 mg denně) / ethinylestradiol (0,02 mg denně), současné podání silného inhibitoru CYP3A4 ketokonazolu po dobu 10 dní zvýšilo AUC (0-24h) 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 Yosefinne na jiné léčivé přípravky*

Perorální kontraceptiva mohou ovlivnit metabolismus některých jiných léčivých látek. Mohou jejich plasmatické a tkáňové koncentrace buď zvyšovat (např. cyklosporin) nebo snižovat (např. lamotrigin).

Na základě studií interakcí *in vivo* na dobrovolnicích-ženách, 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.

- *Jiné formy interakce*

U pacientek netrpících renální insuficiencí nebyl pozorován významný vliv současného užívání drospirenonu a inhibitorů ACE nebo nesteroidních protizánětlivých léků NSAID na sérový draslík. Současné podávání přípravku Yosefinne a antagonistů aldosteronu nebo draslík šetřících diuretik nebylo studováno. V takovém případě je třeba v prvním cyklu léčby sledovat hladinu sérového draslíku. Viz též bod 4.4.

- *Laboratorní vyšetření*

Užívání kontracepčních steroidů může ovlivnit výsledky některých laboratorních testů, včetně biochemických parametrů jaterních, tyreoidálních, adrenálních a renálních funkcí, plazmatických hladin proteinů (vazebných), např. globulinu vázajícího kortikosteroid a lipid / lipoproteinové frakce, parametrů metabolismu uhlovodanů a parametrů koagulace a fibrinolýzy. Změny však obvykle zůstávají v rozmezí normálních laboratorních hodnot. Drospirenon svou mírnou antimineralkortikoidní aktivitou způsobuje zvýšení aktivity plazmatického reninu a plazmatického aldosteronu.

- *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 ke zvýšení aminotransferázy (ALT) na více než 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 uživatelky přípravku Yosefinne před zahájením léčby těmito kombinovanými léčebnými režimy převést na alternativní antikoncepční metodu (např. antikoncepci obsahující jen gestagen nebo nehormonální metody antikoncepce). Přípravek Yosefinne je možné znovu začít užívat 2 týdny po ukončení léčby těmito kombinovanými léčebnými režimy.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Yosefinne není indikována při těhotenství.

Pokud během užívání přípravku Yosefinne dojde k otěhotnění, další užívání musí být okamžitě ukončeno. Rozsáhlé epidemiologické studie však nezaznamenaly ani zvýšené riziko vrozených vad u dětí narozených ženám užívajícím kombinovaná perorální kontraceptiva (COC) před otěhotněním, ani teratogenní vliv COC neúmyslně užívaných při těhotenství.

Studie na zvířatech ukázaly nežádoucí účinky 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.

Dostupné údaje týkající se použití přípravku Yosefinne během těhotenství jsou příliš omezené, než aby bylo možno činit závěry ohledně negativních účinků přípravku Yosefinne na těhotenství, zdraví plodu nebo novorozence. Dosud nejsou k dispozici žádná relevantní epidemiologická data.

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

Kojení

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

Fertilita

Přípravek Yosefinne je indikován k prevenci otěhotnění. Pro více informací o návratu fertility viz bod 5.1.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nebyly provedeny žádné studie vlivů na schopnost řídit a obsluhovat stroje. U uživatelů COC nebyly pozorovány žádné účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Pro závažné nežádoucí účinky u uživatelů COC viz také bod 4.4.

Při užívání přípravku Yosefinne byly zaznamenány následující nežádoucí účinky.

V níže uvedené tabulce jsou nežádoucí účinky seřazeny podle orgánově-systémových tříd podle MedDRA. Četnosti výskytu jsou odhadnuty na základě údajů z klinických studií. K popisu určité reakce a jejích synonymů a příbuzných onemocnění jsou použity nejvhodnější termíny ze slovníku MedDRA.

Nežádoucí účinky, které jsou spojeny s podáváním přípravku Yosefinne jako perorálního kontraceptiva nebo k léčbě mírné acne vulgaris podle systémově-orgánových tříd a termínů MedDRA:

Systémově orgánová třída (MedDRA verze 9.1)	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$)	Vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$)	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
Infekce a infestace			kandidóza	
Poruchy krve a lymfatického systému			anemie, trombocytopenie	
Poruchy imunitního systému			alergické reakce	hypersenzitivita Exacerbace příznaků dědičného

				a získaného angioedému.
Endokrinní poruchy			endokrinní porucha	
Poruchy metabolismu a výživy			zvýšená chuť k jídlu, anorexie, hyperkalémie, hyponatrémie	
Psychiatrické poruchy	emoční labilita	deprese, nervozita, spavost	anorgasmie, nespavost	
Poruchy nervového systému	bolesti hlavy	závratě, parestézie	vertigo, třes	
Poruchy oka			konjunktivitida, suchost oka, další oční poruchy	
Srdeční poruchy			tachykardie	
Cévní poruchy		migréna, žilní varikóza, hypertenze	flebitida, cévní potíže, epistaxe, synkopa, žilní tromboembolismus (VTE), arteriální tromboembolismus (ATE)	
Gastrointestinální poruchy	nauzea	bolest břicha, zvracení, dyspepsie, flatulence, gastritida, průjem	zvětšené břicho, gastrointestinální potíže, plnost, hitátová hernie, orální kandidóza, zácpa, sucho v ústech	
Poruchy jater a žlučových cest			bolest žlučníku, cholecystitida	
Poruchy kůže a podkožní tkáně		akné, svědění, vyrážka	chloasma, ekzém, alopecie, dermatitis acneiforme, suchá kůže, erythema nodosum, hypertrichóza, kožní poruchy, strie, kontaktní dermatitida, fotosenzitivní dermatitida, uzlíky na kůži	multiformní erytém

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		bolest zad, bolest končetin, svalové křeče		
Poruchy reprodukčního systému a prsu	bolest na prsou, metroragie*, amenorea	vaginální kandidóza, pánevní bolesti, zvětšení prsou, fibrocystické onemocnění prsu, krvácení z dělohy/pochvy*, výtok z genitálií, návaly horka, vaginitida, poruchy menstruace, dysmenorea, hypomenorea, menoragie, suchost pochvy, podezřelý výsledek Pap testu, snížené libido	dyspareunie, vulvovaginitida, postkoitální krvácení, krvácení z vysazení, cysta v prsu, prsní hyperplazie, prsní neoplazma, cervikální polyp, endometriální atrofie, ovariální cysty, zvětšení dělohy	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		astenie, zvýšené pocení, edém (generalizovaný edém, periferní edém, otok obličeje)	malátnost	
Vyšetření		přírůstek tělesné hmotnosti	úbytek tělesné hmotnosti	

*nepravidelnosti v krvácení obvykle ustoupí při pokračování 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.

U žen užívajících COC byly hlášeny tyto nežádoucí účinky, o kterých je pojednáno v bodu 4.4:

- venózní tromboembolická onemocnění
- arteriální tromboembolická onemocnění
- hypertenze
- nádory jater
- výskyt nebo zhoršení stavů, u nichž není souvislost s užíváním COC přesvědčivá: 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 jaterní funkce mohou vyžadovat přerušování užívání COC do té doby, než se markery jaterních funkcí vrátí k normálním hodnotám

Četnost výskytu diagnostikované rakoviny prsu je u uživatelůk COC slabě zvýšená. Jelikož u žen ve věku pod 40 let je rakovina prsu vzácná, toto zvýšení je ve vztahu k celkovému riziku rakoviny prsu malé. Kauzalita s užíváním COC není známa. Další informace jsou uvedeny v bodech 4.3 a 4.4.

Interakce

Následkem interakcí jiných léků (induktory enzymů) 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 Yosefinne nejsou dosud žádné zkušenosti. Na základě obecných zkušeností s kombinovanými perorálními kontraceptivy lze předpokládat, že se mohou vyskytnout následující symptomy při předávkování aktivními tabletami: nauzea, zvracení a krvácení z vysazení. Krvácení z vysazení se může objevit i u mladých dívek, které ještě nemají menstruaci, a které náhodně užily tento přípravek. Neexistují antidota a další léčba by měla být symptomatická.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Progestogeny a estrogeny, fixní kombinace

ATC kód: G03AA12

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

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

Mechanismus účinku

Kontraceptivní účinek přípravku Yosefinne je založen na interakci různých faktorů, mezi nimiž nejdůležitější jsou inhibice ovulace a změny endometria.

Farmakodynamické účinky

Během tří cyklů trvajících studie sledující inhibici ovulace a porovnávající podávání drospirenonu 3 mg/ethinylestradiolu 0,020 mg ve 24denním dávkovacím režimu oproti 21dennímu dávkovacímu režimu, vykázal 24denní režim vyšší supresi vývoje folikulů. Po úmyslném pochybení v dávkování během užívání třetího cyklu léčby byla u většího množství žen ve 21denním režimu pozorována ovariální aktivita včetně uvolnění ovulace ve srovnání s ženami ve 24denním režimu užívání. Ovariální aktivita se vrátila na úroveň před léčbou během následujícího cyklu po ukončení léčby u 91,8 % žen ve 24denním režimu užívání.

Klinická účinnost a bezpečnost

Yosefinne je kombinované perorální kontraceptivum obsahující ethinylestradiol a progestogen drospirenon. V terapeutických dávkách má drospirenon také antiandrogenní a mírné antimineralokortikoidní vlastnosti. Nemá žádnou estrogení, glukokortikoidní ani antiglukokortikoidní aktivitu. Tyto vlastnosti dávají drospirenonu farmakologický profil velmi podobný přirozenému hormonu progesteronu.

Klinické studie naznačují, že mírné antimineralokortikoidní vlastnosti přípravku Yosefinne vedou k mírnému antimineralokortikoidnímu účinku.

K vyhodnocení bezpečnosti a účinnosti podávání přípravku Yosefinne ženám se středně závažným acne vulgaris byly uskutečněny dvě multicentrické, dvojité slepé, randomizované, placebem kontrolované klinické studie.

Po šesti měsících léčby ethinylestradiolem/drospirenonem vykazoval v porovnání s placebem statisticky významně větší redukci zánětlivých lézí o 15,6 % (49,3 % vs. 33,7 %), nezáánětlivých lézí o 18,5 % (40,6 % vs. 22,1 %) a celkového počtu lézí o 16,5 % (44,6 % vs. 28,1 %). Navíc vyšší procento subjektů o 11,8 % (18,6 % vs. 6,8 %) vykazovalo hodnocení „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 léčivé 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 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; tvořené redukcí a následnou sulfatací. Drospirenon je také předmětem oxidačního 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. Jeho metabolity jsou vylučovány stolicí a močí v poměru 1,2 až 1,4. Poločas vylučování metabolitů močí a stolicí je asi 40 hodin.

Rovnovážený 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

Sérové hladiny drospirenonu v rovnovážném stavu u žen s mírnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu CL_{cr} , 50 - 80 ml/min) byly srovnatelné s ženami, jejichž funkce ledvin byla normální. U žen se středně závažnou poruchou funkce ledvin (CL_{cr} 30 - 50 ml/min) byly sérové 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 ve studii hodnotící podání jednotlivé dávky pozorován 50% 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 u těchto dvou skupin dobrovolnic. Dokonce ani za přítomnosti diabetes a souběžné léčby spironolaktonem (dvou faktorů, které predisponují pacienta k hyperkalemii), 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 skóre B) je drospirenon dobře tolerován.

Etnické skupiny

Nebyly pozorovány žádné klinicky významné rozdíly farmakokinetiky drospirenonu nebo ethinylestradiolu mezi japonskými a kavkazskými ženami.

- 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. Zdánlivý distribuční objem byl určen kolem 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 uváděna kolem 5 ml/min/kg.

In vitro je ethinylestradiol reverzibilní 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.

Rovnovážený 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

Při pokusech na laboratorních zvířatech se účinky drospirenonu a ethinylestradiolu omezily na takové, které jsou spojené s jejich známým farmakologickým působením. Zejména studie reprodukční toxicity odhalily u zvířat embryotoxické a fetotoxické účinky, které jsou považovány za specifické pro daný druh. Při expozici dávkám vyšším než u lidských uživatelů přípravku Yosefinne byly účinky na pohlavní diferenciaci pozorovány na plodech potkanů, nikoli u opic. Studie posouzení rizik 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

Aktivní potahované tablety (růžové):

Jádro tablety:

- monohydrát laktosy
- předbobtnalý kukuřičný škrob
- povidon K 30 (E1201)
- sodná sůl kroskarmelosy
- polysorbát 80
- magnesium-stearát (E572)

Potahová vrstva tablety:

- polyvinylalkohol, částečně hydrolyzovaný
- oxid titaničitý (E171)
- makrogol 3350
- mastek
- žlutý oxid železitý (E172)
- červený oxid železitý (E172)
- černý oxid železitý (E172)

Placebo potahované tablety (bílé):

Jádro tablety:

- laktosa
- povidon K 30 (E1201)
- magnesium-stearát (E572)

Potahová vrstva tablety:

- polyvinylalkohol, částečně hydrolyzovaný
- oxid titaničitý (E171)
- makrogol 3350
- mastek

6.2 Inkompatibilita

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Čirý až slabě neprůhledný PVC/PVdC/Al blistr. Každý blistr obsahuje 24 růžových aktivních potahovaných tablet a 4 bílé placebo potahované tablety.

Velikost balení:

1 × 28 potahovaných tablet

3 × 28 potahovaných tablet
6 × 28 potahovaných tablet
13 × 28 potahovaných tablet

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Aristo Pharma GmbH
Wallenroder Str. 8–10
13435 Berlín
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

17/511/12-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / DATUM PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 29. 8. 2012

Datum posledního prodloužení registrace: 16. 3. 2017

10. DATUM REVIZE TEXTU

25. 1. 2023