

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Yollie 3 mg/0,02 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

21 růžových potahovaných tablet (aktivních):

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

Pomocná látka se známým účinkem: Jedna potahovaná tableta obsahuje 44 mg monohydrátu laktózy.

7 bílých potahovaných tablet (tablety placeba):

Tyto tablety neobsahují léčivé látky.

Pomocná látka se známým účinkem: Jedna potahovaná tableta obsahuje 89,5 mg laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Aktivní tableta: Růžová, kulatá potahovaná tableta o průměru 5,7 mm.

Tableta placeba: Bílá, kulatá potahovaná tableta o průměru 5,7 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Perorální kontracepce.

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

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Jak se přípravek Yollie užívá

Tablety se musí užívat každý den přibližně ve stejnou dobu v pořadí vytištěném na blistru, v případě potřeby se zapíjejí malým množstvím tekutiny. Tablety se užívají nepřetržitě. Jedna tableta se má užívat denně 28 po sobě jdoucích dnů. Tableta z následujícího blistru se začíná užívat den po poslední tabletě z předchozího blistru. Krvácení z vysazení obvykle začíná za 2 až 3 dny po zahájení užívání tablet placeba (poslední řada) a nemusí skončit před zahájením užívání tablet z dalšího blistru.

Jak zahájit užívání přípravku Yollie

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

S užíváním tablet se začne první den přirozeného menstruačního cyklu ženy (tj. první den jejího menstruačního krvácení).

- Přejít z jiného kombinovaného hormonálního kontraceptiva (kombinovaného perorálního kontraceptiva (COC), vaginálního kroužku nebo transdermální náplasti)

Žena má zahájit užívání přípravku Yollie nejlépe následující den po užití poslední aktivní tablety (poslední tablety obsahující léčivé látky) její předchozí COC, ale nejpozději v den následující po obvyklém intervalu bez tablet nebo intervalu s tabletami placebo její předchozí COC. V případě používání vaginálního kroužku nebo transdermální náplasti má žena nejlépe začít užívat tento přípravek v den jejich odstranění, ale nejpozději v době, kdy má dojít k další aplikaci.

- 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 má být podána další injekce), ale ve všech těchto případech je třeba doporučit navíc použití bariérové metody kontracepce po dobu prvních 7 dnů užívání tablet.

- Po potratu v prvním trimestru

Žena může začít s užíváním okamžitě. Pokud tak učiní, nepotřebuje další kontracepční opatření.

- Po porodu nebo potratu v 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.

- Pokyny pro kojící ženy viz bod 4.6.

Postup při vynechání tablet

Vynechání placebových 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 (řady 1 až 3 v blistru):

Jestliže se žena opozdí s užitím jakékoliv tablety s léčivou látkou o **méně než 12 hodin**, antikoncepční ochrana se tím nesníží. Žena si má vzít tabletu, jakmile si na to vzpomene, a má užívat další tablety v obvyklou dobu.

Jestliže se žena opozdí s užitím tablety s léčivou látkou o **více než 12 hodin**, antikoncepční ochrana se může snížit. Postup při vynechání tablet se může řídit následujícími dvěma základními pravidly:

1. Užívání tablet nesmí být nikdy přerušeno na dobu delší než 7 po sobě následujících dnů.
2. K dosažení odpovídající suprese hypotalamo-hypofýzo-ovariální osy je třeba 7 dnů nepřerušeno užívání tablet.

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

• 1. Týden

Žena si má vzít poslední vynechanou tabletu okamžitě, jakmile si na to vzpomene, i když to bude znamenat vzít si dvě tablety najednou. Poté pokračuje v užívání zbývajících 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 se zmešká a čím blíže je to fázi užívání tablet placebo, tím je vyšší riziko těhotenství.

- **2. Týden**

Žena si má vzít poslední vynechanou tabletu okamžitě, jakmile si na to vzpomene, i když to bude znamenat vzít si dvě tablety najednou. Poté pokračuje v užívání zbývajících tablet v obvyklou dobu. Pokud žena užívala tablety správně po dobu 7 dnů před první vynechanou tabletou, další kontracepční opatření nejsou nutná. Vynechala-li však žena více než 1 tabletu, je třeba doporučit zvláštní kontracepční opatření po dobu následujících 7 dnů.

- **3. Týden**

Riziko snížené spolehlivosti je vysoké kvůli nadcházející 7denní fázi užívání tablet placeba.

Přesto však upravením schématu užívání tablet lze předejít snížení kontracepční ochrany. Bude-li se žena řídit některým z následujících dvou možných postupů, není třeba používat další kontracepční opatření za předpokladu, že po dobu 7 dnů předcházejících vynechání první tablety užila všechny tablety správně. Není-li tomu tak, žena musí zvolit první z následujících dvou možností a použít navíc další kontracepční opatření po dobu 7 dnů.

1. Žena si má vzít poslední vynechanou tabletu okamžitě, jakmile si na to vzpomene, i když to bude znamenat vzít si dvě tablety najednou. Poté pokračuje v užívání tablet ve svojí obvyklou dobu, dokud se všechny tablety obsahující léčivou látku nevyužívají. 7 tablet z poslední řady (tablety placeba) je zapotřebí zlikvidovat. Užívání z následujícího blistru se musí zahájit okamžitě. Krvácení z vysazení se pravděpodobně dostaví až po využívání tablet obsahujících léčivou látku druhého blistru, ale během užívání tablet může dojít ke špinění nebo krvácení z průniku.
2. Ženě lze také poradit, aby přerušila užívání tablet obsahujících léčivou látku ze stávajícího blistru. Je třeba, aby pak užívala tablety z poslední řady (tablety placeba) až po 7 dnů včetně dnů, kdy byly tablety vynechány, a poté následuje užívání z dalšího blistru.

Jestliže žena vynechala tablety a následně neměla žádné krvácení z vysazení ve fázi užívání tablet placeba, je nutné uvažovat o možném těhotenství.

Postup v případě gastrointestinálních obtíží

V případě závažných gastrointestinálních obtíží (např. zvracení nebo závažného průjmu) nemusí být absorpce úplná a je nutné používat další antikoncepční metody. Dojde-li během 3 - 4 hodin po užití tablety s léčivou látkou ke zvracení, je třeba co nejdříve užít novou (náhradní) tabletu. Nová tableta se má, pokud možno, užít do 12 hodin od obvyklé doby užívání. Pokud uplynulo více než 12 hodin, lze aplikovat postup při vynechání tablety uvedený v bodě 4.2 „Postup při vynechání tablet“. Jestliže žena nechce měnit svůj normální harmonogram užívání tablet, musí si vzít tabletu(y) navíc z dalšího blistru.

Jak oddálit krvácení z vysazení

Přeje-li si žena oddálit krvácení, musí pokračovat v užívání tablet z dalšího blistru přípravku Yollie bez užívání tablet placeba z aktuálně užívaného blistru. Tak lze pokračovat podle přání až do využívání tablet s léčivou látkou druhého blistru. Během této doby může žena pozorovat krvácení z průniku nebo špinění. Po fázi užívání tablet placeba pak žena opět pokračuje v pravidelném užívání.

Přeje-li si žena přesunout periodu na jiný den v týdnu, než na který vychází ve stávajícím schématu užívání, lze jí doporučit, aby zkrátila fázi užívání tablet placeba - 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).

Pediatrická populace

Použití přípravku Yollie u dětí v prepubertálním věku není relevantní.

Způsob podání

Perorální podání.

4.3 Kontraindikace

Kombinovaná perorální kontraceptiva (COC) se nesmí používat u následujících stavů. Pokud se kterýkoli z těchto stavů objeví poprvé v průběhu užívání COC, užívání přípravku je třeba 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 výkon 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.
- Závažná renální insuficience nebo akutní renální selhání.
- Existující jaterní tumory nebo jejich výskyt v anamnéze (benigní či maligní).
- Přítomnost pohlavními steroidy ovlivnitelných malignit (pohlavních orgánů nebo prsů) nebo podezření na ně.
- Vaginální krvácení s nediagnostikovanou příčinou.

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Upozornění

Pokud jsou přítomna jakákoli onemocnění nebo rizikové faktory uvedené níže, má být vhodnost přípravku Yollie s ženou prodiskutována.

V případě zhoršení nebo prvního výskytu jakéhokoli z těchto stavů nebo rizikových faktorů má být ženě doporučeno, aby kontaktovala svého lékaře, který stanoví, zda má užívání přípravku Yollie 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, má být používána adekvátní alternativní antikoncepce, a to z důvodu teratogenních účinků antikoagulační léčby (kumariny).

Oběhové 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 Yollie mohou mít až dvakrát vyšší úroveň rizika. Rozhodnutí používat jakýkoli přípravek jiný než ten, který má nejnižší riziko VTE, má být učiněno po diskusi se ženou, aby se zajistilo, že rozumí riziku VTE u přípravku Yollie, 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,¹ 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.

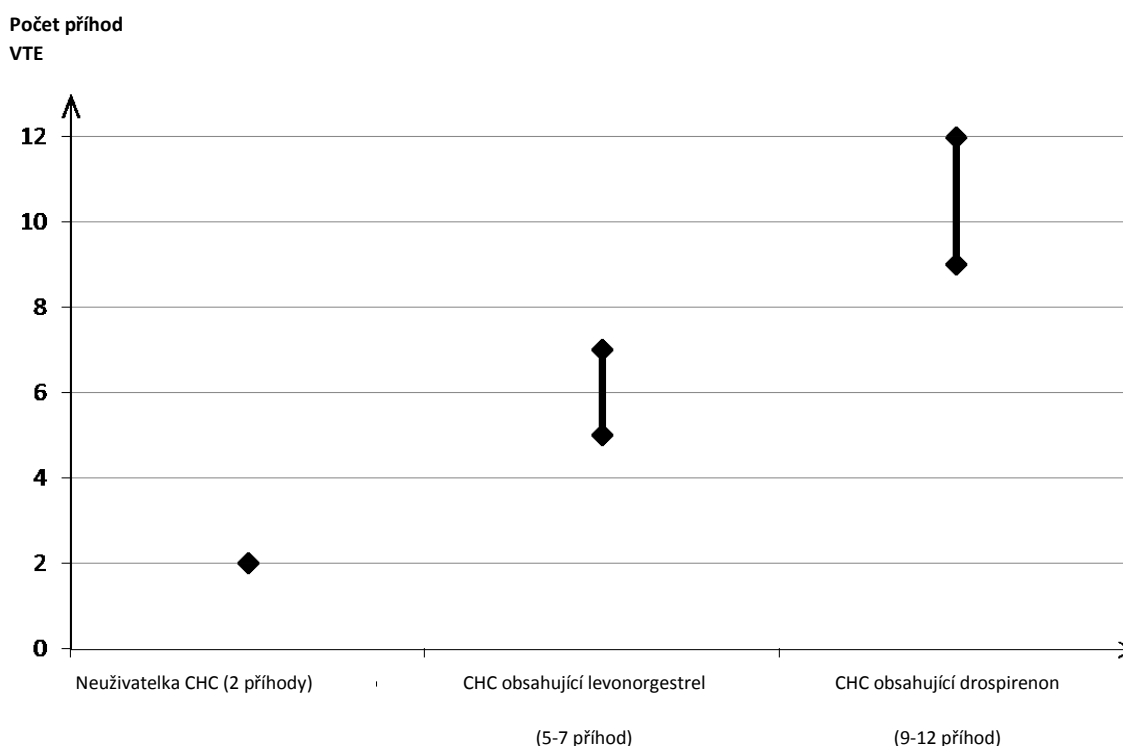
V obou případech je tento počet VTE za rok menší, než počet očekávaný u žen během těhotenství nebo po porodu.

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

Přípravek Yollie 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 má být zváženo její celkové riziko VTE. Pokud je poměr přínosů a rizik považován za negativní, nemá být CHC předepisována (viz bod 4.3).

Tabulka 1: 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 výkon, jakýkoli chirurgický výkon na dolních končetinách a pánvi, neurochirurgický zákrok nebo větší trauma. Poznámka: dočasná imobilizace, včetně cestování letadlem > 4 hodiny může být také rizikovým faktorem VTE, zvláště u žen s dalšími rizikovými faktory	V těchto situacích je doporučeno ukončit užívání pilulky (v případě plánovaného chirurgického výkonu minimálně 4 týdny předem) a nezačínat užívání do dvou týdnů po kompletní remobilizaci. Má se použít další antikoncepční metoda pro zabránění nechtěnému těhotenství. Antitrombotická léčba má být zvážena, pokud přípravek Yollie 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, má být žena před rozhodnutím o používání jakékoli CHC odeslána k odborníkovi na konzultaci
Další onemocnění související s VTE	Zhoubné onemocnění, systémový lupus erytematodes, hemolyticko-uremický syndrom, chronické zánětlivé onemocnění střev (Crohnova choroba nebo ulcerózní kolitida) a srpkovitá 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 má být ženě doporučeno, aby vyhledala naléhavou lékařskou péči a informovala lékaře, že užívá CHC.

Příznaky hluboké žilní trombózy (DVT) mohou zahrnovat:

- jednostranný otok dolní končetiny nebo podél žíly v dolní končetině;
- bolest nebo citlivost v dolní končetině, která může být pocíťována pouze vstojem nebo při chůzi;
- zvýšenou teplotu postižené dolní končetiny, zarudnutí nebo změnu barvy kůže dolní končetiny.

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;
- závažné 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 uživatelůk CHC se zvyšuje u žen s rizikovými faktory (viz tabulka). Přípravek Yollie 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 má být zváženo její celkové riziko. Pokud je poměr přínosů a rizik považován za negativní, nemá být CHC předepisována (viz bod 4.3).

Tabulka 2: Rizikové faktory ATE

Rizikový faktor	Poznámka
Vyšší věk	Zvláště nad 35 let
Kouření	Ženě má být doporučeno, aby nekouřila, pokud chce používat CHC. Ženám ve věku nad 35 let, které dále kouří, má 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, má 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 má 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, horní nebo dolní končetiny, 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 výsledek vztahovat k dalším zjištěným faktorům týkajících 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 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 karcinom u žen, které COC nikdy neužívaly.

Ve vzácných případech byly u uživatelů 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 µg ethinylestradiolu) je sníženo riziko endometriálního a ovariálního karcinomu. Zda toto platí i na podávání nízkodávkových COC, je třeba ještě potvrdit.

Ostatní stavy

Progestagenní složka v přípravku Yollie je antagonistou aldosteronu s draslík šetřícími vlastnostmi. Ve většině případů se neočekává zvýšená hladina draslíku. V klinické studii však u některých pacientek s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin při současném užívání draslík šetřících léčivých přípravků se sérové koncentrace draslíku mírně, nikoliv však signifikantně, zvýšily během užívání drospirenonu. Proto se doporučuje kontrola sérového draslíku během prvního léčebného cyklu u pacientek s renální insuficiencí a hladinami draslíku při horní hranici normy, a to zejména při současném podávání draslík šetřících přípravků. Viz rovněž bod 4.5.

Ženy, které trpí hypertriacylglycerolemií nebo které mají toto onemocnění v rodinné anamnéze, mohou být vystaveny zvýšenému riziku vzniku pankreatidy při užívání COC.

Přestože bylo u mnoha žen užívajících COC hlášeno malé zvýšení krevního tlaku, klinicky významná zvýšení jsou vzácná. Pouze v těchto vzácných případech je odůvodněno 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 na antihypertenzní léčbu, COC musí být vysazeno. Uzná-li lékař za vhodné, lze užívání COC znovu zahájit, jestliže lze antihypertenzní terapií dosáhnout normálních hodnot krevního tlaku.

Jak v těhotenství, tak při používání COC byl hlášen výskyt či zhoršení následujících onemocnění, ale důkaz o souvislosti s používáním COC není přesvědčivý: žloutenka a/nebo pruritus související s cholestázou; žlučové kameny; profyrie; systémový lupus erythematosus; hemolyticko-uremický syndrom; Sydenhamova chorea; herpes gestationis; ztráta sluchu způsobená otosklerózou.

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

Akutní či chronické poruchy funkce jater si mohou vynutit přerušování používání COC, dokud se hodnoty jaterních funkcí nevrátí k normálu. Recidiva cholestatické žloutenky a/nebo vyrážky spojené s cholestázou, která se poprvé objevila během těhotenství nebo během předchozího použití pohlavních steroidů, vyžaduje přerušování užívání COC.

Přestože COC může mít vliv na periferní inzulinovou rezistenci a glukózovou toleranci, neexistují důkazy o potřebě měnit terapeutický režim při diabetu při užívání nízkodávkové COC (obsahující <0,05 mg ethinylestradiolu). Během užívání COC je však zapotřebí diabetičky pečlivě sledovat, zejména v časném stadiu používání COC.

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

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

Příležitostně se může objevit chloasma, a to zvláště u žen s anamnézou chloasma gravidarum. Ženy, které jsou náchylné ke vzniku chloasmat, se mají během užívání COC vyvarovat expozici slunečnímu či ultrafialovému záření.

Růžové tablety tohoto léčivého přípravku obsahují 44 mg monohydrátu laktózy v jedné tabletě, bílé tablety obsahují 89,5 mg laktózy. Pacientky se vzácnými dědičnými problémy intolerance galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy, 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“.

Zvýšení hladiny ALT

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

Lékařské vyšetření/konzultace

Před zahájením užívání nebo znovuzahájením léčby přípravkem Yollie má být získána kompletní anamnéza (včetně rodinné anamnézy) a musí být vyloučeno těhotenství. Má se změřit krevní tlak a má 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 Yollie v porovnání s dalšími typy CHC, na příznaky VTE a ATE, známé rizikové faktory a co má dělat v případě suspektní trombózy. Žena má také být informována, aby si pečlivě přečetla příbalovou informaci a aby dodržovala uvedené instrukce. Frekvence a povaha vyšetření mají být založeny na stanovených postupech a upraveny podle individuálních potřeb ženy.

Ženy mají také být informovány, že perorální antikoncepce nechrání před HIV infekcí (AIDS) a dalšími sexuálně přenosnými chorobami.

Snížená účinnost

Účinnost COC může být snížena například při vynechání tablety s léčivou látkou (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 všech kombinovaných perorálních kontraceptiv (COC) se může objevit nepravidelné krvácení (špinění nebo krvácení z průniku) a to především během prvních měsíců užívání. Proto je hodnocení jakéhokoli nepravidelného krvácení smysluplné pouze po adaptačním intervalu v délce přibližně tří menstruačních cyklů.

Jestliže nepravidelnosti v krvácení přetrvávají nebo se vyskytnou po předchozích pravidelných cyklech, je nutné uvažovat o nehormonálních příčinách a k vyloučení malignity nebo těhotenství jsou indikována odpovídající diagnostická opatření. Mezi ně může patřit kyretáž.

U některých žen se krvácení z vysazení nemusí vyskytnout během fáze užívání tablet placebo. Pokud se COC užívala podle pokynů uvedených v bodě 4.2, je nepravděpodobné, že žena bude těhotná. Pokud se však COC neužívala podle těchto pokynů před prvním zmeškaným krvácením z vysazení nebo pokud neproběhnou krvácení dvě, před pokračujícím používáním COC se musí vyloučit těhotenství.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Poznámka: aby byly zjištěny možné interakce, mají být prostudovány souhrny údajů o přípravku současně užívaných léků.

- Účinky jiných léčivých přípravků na přípravek Yollie

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 antikoncepce.

Léčba

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 přibližně 4 týdnů.

Krátkodobá léčba

Ženy léčené léčivými látkami indukujícími enzymy mají dočasně používat navíc k COC bariérovou metodu kontracepce nebo jiný způsob kontracepce. Po celou dobu léčby současně podávaným přípravkem a následujících 28 dnů po ukončení léčby musí být používána bariérová metoda kontracepce.

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

Dlouhodobá léčba

Pokud je žena na dlouhodobé léčbě léčivými látkami indukujícími jaterní enzymy, doporučuje se používat jinou spolehlivou nehormonální metodu kontracepce.

Následující interakce byly popsány v literatuře.

Látky zvyšující clearance COC (snižující účinky COC enzymovou indukcí), např.:

barbituráty, bosentan, karbamazepin, fenytoin, primidon, rifampicin a léky k léčbě infekce HIV, ritonavir, nevirapin a efavirenz a pravděpodobně také felbamát, griseofulvin, oxkarbazepin, topiramát a přípravky obsahující třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*).

Látky s různým účinkem na clearance COC:

při současném užívání s COC, mnoho kombinací inhibitorů HIV proteázy a nenukleosidových inhibitorů reverzní transkriptázy, včetně kombinací s HCV inhibitory může zvyšovat nebo snižovat plazmatické koncentrace estrogenu nebo progestinů. V některých případech může být účinek těchto změn klinicky významný.

Proto je třeba prostudovat informace o přípravku k souběžné léčbě HIV/HCV, aby byly identifikovány potenciální lékové interakce a příslušná doporučení. V případě jakýchkoliv pochybností navíc ženy léčené inhibitory proteázy nebo nenukleosidovými inhibitory reverzní transkriptázy mají používat bariérovou metodu kontracepce.

Hlavní metabolity drospirenonu v lidské plazmě se tvoří bez působení systému cytochromu P450. Je proto nepravděpodobné, že inhibitory tohoto enzymového systému ovlivňují metabolismus drospirenonu.

Látky snižující clearance COC (enzymové induktory):

Klinický význam potenciálních interakcí s enzymovými inhibitory zůstává neznámý.

Současné podávání silných inhibitorů CYP3A4 může zvýšit plasmatickou koncentraci estrogenu nebo progesteronu nebo obou hormonů.

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

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

- Účinky přípravku Yollie na jiné léčivé přípravky
Perorální kontraceptiva mohou ovlivňovat metabolismus některých jiných léčivých látek. V souladu s tím mohou buď zvyšovat (např. cyklosporin) nebo snižovat (např. lamotrigin) plazmové a tkáňové koncentrace.

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

Klinická data naznačují, že ethinylestradiol inhibuje clearance substrátů CYP1A2 vedoucí k mírnému (např. theofylin) nebo střednímu (např. tizanidin) zvýšení jejich plasmatických koncentrací.

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

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

U pacientek bez renální insuficience souběžné podávání drospirenonu a inhibitorů ACE nebo NSAID neprokázalo signifikantní účinek na hladinu sérového draslíku. Nicméně současné užívání přípravku Yollie s antagonisty aldosteronu nebo draslík šetřícími diuretiky studováno nebylo. V tomto případě má být provedeno vyšetření sérového draslíku během prvního léčebného cyklu. Viz také bod 4.4.

- Jiné formy interakce

Laboratorní vyšetření

Užívání kontracepčních steroidů může ovlivnit výsledky některých laboratorních testů, včetně biochemických jaterních parametrů, thyreoidálních, adrenálních a renálních funkcí, plasmatických hladin (vazebných) proteinů, např. kortikosteroidy vážícího globulinu a lipidové/lipoproteinové frakce, parametry metabolismu cukrů a parametry koagulace a fibrinolýzy. Tyto změny však obvykle zůstávají v rozmezí normálních laboratorních hodnot.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Přípravek Yollie není během těhotenství indikován.

Jestliže dojde během užívání přípravku Yollie k otěhotnění, další užívání musí být okamžitě ukončeno. Rozsáhlé epidemiologické studie však nezaznamenaly zvýšené riziko vrozených vad u dětí narozených ženám užívajících COC před otěhotněním, ani teratogenní vliv COC neúmyslně užívaných v těhotenství.

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

Údaje týkající se užívání přípravku Yollie v těhotenství jsou příliš omezené, než aby bylo možno udělat závěry týkající se negativního vlivu přípravku Yollie 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 Yollie (viz body 4.2 a 4.4).

Kojení

Kojení může být ovlivněno COC, která může snižovat množství a měnit složení mateřského mléka. Z toho 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.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Yollie nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

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

Během užívání drospirenonu/ethinylestradiolu byly hlášeny následující nežádoucí účinky:

Níže uvedená tabulka udává nežádoucí reakce podle tříd orgánových systémů podle databáze MedDRA. Frekvence jsou založené na údajích z klinického hodnocení.

Třída orgánových systémů	Frekvence nežádoucích účinků			
	Časté $\geq 1/100$ až $< 1/10$	Méně časté $\geq 1/1000$ až $< 1/100$	Vzácné $\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1000$	Není známo
Infekce a infestace		Kandidóza, herpes simplex		
Poruchy imunitního systému		Alergická reakce	Astma	Exacerbace příznaků dědičného a získaného angioedému.
Poruchy metabolismu a výživy		Zvýšená chuť k jídlu		
Psychiatrické poruchy	Emocionální labilita	Deprese, nervozita, porucha spánku		
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy	Parestezie, závrať		
Poruchy ucha a labyrintu			Hypoakuzie	
Poruchy oka		Poruchy vidění		
Srdeční poruchy		Extrasystoly, tachykardie		

Cévní poruchy		Pulmonální embolie, hypertenze, hypotenze, migréna, varikózní žíly	Venózní tromboembolismus (VTE), arteriální tromboembolismus (ATE)	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Faryngitida		
Gastrointestinální poruchy	Bolest břicha	Nauzea, zvracení, gastroenteritida, průjem, zácpa, gastrointestinální poruchy		
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Akné	Angioedém, alopecie, ekzém, pruritus, vyrážka, suchá kůže, seborea, kožní poruchy	Erythema nodosum, erythema multiforme	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		Bolest krku, bolest v končetinách, svalové křeče		
Poruchy ledvin a močových cest		Cystitida		
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Bolest prsů, zvětšení prsů, citlivost prsů, dysmenorea, metroragie	Nádory prsů, fibrocystická onemocnění prsů, galaktorea, ovariální cysta, návaly horka, menstruační poruchy, amenorrhoea, menoragie, vaginální kandidóza, vaginitida, výtok z genitálií, vulvovaginální poruchy, suchost pochvy, bolest pánve, suspektní nález z cervikálního stěru (Pap), snížení libida		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Edémy, astenie, bolest, nadměrná žízeň, zvýšené pocení		
Vyšetření	Zvýšení tělesné hmotnosti	Snížení tělesné hmotnosti		

Jsou použity nejvhodnější MedDRA termíny k popisu konkrétních nežádoucích účinků a jejich symptomů a souvisejících podmínek.

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 popsány u žen užívajících COC, jsou rozvedeny v bodě 4.4:

- venózní tromboembolická onemocnění;
- arteriální tromboembolická onemocnění;

- 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 či chronické poruchy funkce jater si mohou vynutit přerušování používání COC, dokud se hodnoty jaterních funkcí nevrátí k normálu;
- u žen s dědičným angioedémem mohou exogenní estrogény vyvolat či zhoršit příznaky angioedému.

Frekvence výskytu diagnostikované rakoviny prsu je u uživatelů 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 (enzymových induktorů) s perorální kontracepcí může být krvácení z průniku a/nebo selhání kontracepčního účinku (viz bod 4.5).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

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

4.9 Předávkování

S předávkováním přípravkem obsahujícím drospirenon/ethinylestradiol nejsou dosud žádné zkušenosti. Na základě zkušeností s ostatními perorálními kombinovanými kontraceptivy by se v tomto případě mohly vyskytnout tyto příznaky: 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 žádná antidota a další léčba má být symptomatická.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: progestogeny a estrogény, fixní kombinace.

ATC kód: G03AA12

Pearl index pro selhání metody: 0,11 (horní hranice 95% intervalu spolehlivosti: 0,60).

Celkový Pearl Index (selhání metody + selhání pacientky): 0,31 (horní hranice 95% intervalu spolehlivosti: 0,91).

Mechanismus účinku

Antikoncepční účinek je založen na interakci různých faktorů, kdy se za nejdůležitější považuje inhibice ovulace a změny v endometriu.

Farmakodynamické účinky

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

Z klinických studií vyplynulo, že slabé antimineralkortikoidní vlastnosti kombinace drospirenonu/ethinylestradiolu a mají za následek jeho 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 přibližně za 1 - 2 hodiny po jednorázovém podání. Biologická dostupnost je 76 - 85 %. Na biologickou dostupnost drospirenonu nemá současné požití potravy žádný vliv.

Distribuce

Po perorálním podání klesá sérová hladina drospirenonu s konečným poločasem 31 hodin. Drospirenon je vázán na sérový albumin, není vázán na pohlavní hormony vázící globulin (SHBG) ani na kortikosteroidy vázící globulin (CBG). Jen 3 - 5 % celkové sérové koncentrace 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

Po perorálním podání je drospirenon extenzivně metabolizován. Hlavními metabolity v plazmě jsou kyselá forma drospirenonu vznikající otevřením laktonového kruhu a 4,5-dihydrodrospirenon-3-sulfát, přičemž oba vznikají redukcí a následnou sulfatací. Drospirenon je také předmětem oxidativního metabolismu katalyzovaného CYP3A4.

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

Eliminace

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

Rovnovázný stav

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

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha funkce ledvin

Hladiny drospirenonu v rovnovážném stavu u žen s lehkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu CLcr, 50-80 ml/min) byly srovnatelné s ženami, jejichž funkce ledvin byla normální. U žen se středně těžkou poruchou funkce ledvin (Clcr 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 lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin byla také dobře tolerována. Léčba drospirenonem nevykazovala žádný klinicky významný účinek na koncentrace draslíku v séru.

Porucha funkce jater

U dobrovolnic se středně těžkou 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 těžkou poruchou funkce jater ve srovnání se zdravými se neprojevil jako patrný rozdíl koncentrací draslíku v séru. Dokonce ani za přítomnosti diabetu a konkomitantní 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 lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh B) byl drospirenon dobře tolerován.

Etnické skupiny

Nebyly pozorovány žádné klinicky významné rozdíly farmakokinetiky drospirenonu nebo ethinylestradiolu mezi ženami japonského a kavkazského etnika.

Ethinylestradiol

Absorpce

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

Distribuce

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

Ethinylestradiol je *in vitro* reverzibilním inhibitorem CYP2C19, CYP1A1 a CYP1A2 a také inhibitorem mechanismu účinku CYP3A4/5, CYP2C8 a CYP2J2.

Eliminace

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

Rovnovážný stav

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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 s obsahem drospirenonu/ethinylestradiolu byly účinky na pohlavní diferenciaci pozorovány na plodech potkanů, nikoli u opic.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Aktivní tablety (růžové)

Jádro tablety:

Monohydrát laktózy
Předbobtnalý kukuřičný škrob
Povidon K30
Sodná sůl kroskarmelózy
Polysorbát 80
Magnesium-stearát

Potahová vrstva:

Částečně hydrolyzovaný polyvinylalkohol
Oxid titaničitý (E171)
Makrogol 3350
Mastek
Žlutý oxid železitý (E172)
Červený oxid železitý (E172)
Černý oxid železitý (E172)

Tablety placebo (bílé)

Jádro tablety:

Laktóza
Povidon K30
Magnesium-stearát

Potahová vrstva:

Částečně hydrolyzovaný polyvinylalkohol
Oxid titaničitý (E171)
Makrogol 3350
Mastek

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC-PVDC/Al blistry.

Velikosti balení:

1 x 28 potahovaných tablet (21 aktivních tablet plus 7 tablet placebo).
2 x 28 potahovaných tablet (21 aktivních tablet plus 7 tablet placebo).
3 x 28 potahovaných tablet (21 aktivních tablet plus 7 tablet placebo).
6 x 28 potahovaných tablet (21 aktivních tablet plus 7 tablet placebo).
13 x 28 potahovaných tablet (21 aktivních tablet plus 7 tablet placebo).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Veškerý 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)

17/1046/16-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 22. 5. 2019

Datum prodloužení registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

7. 10. 2021