

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

**Yadine 0,03 mg/3 mg potahované tablety**

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

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

Pomocná látka se známým účinkem: monohydrát laktosy (laktosa 46 mg)

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahované tablety – kulaté bikonvexní světle žluté potahované tablety, na jedné straně vyražen pravidelný šestiúhelník, uvnitř něj vyraženo „DO“, druhá strana hladká.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Hormonální kontraceptivum.

Rozhodnutí předepsat přípravek Yadine 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 Yadine v porovnání s dalšími přípravky CHC (viz body 4.3 a 4.4).

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### 4.2.1 Způsob podání

Perorální podání

##### 4.2.2 Jak užívat přípravek Yadine

Při správném užívání kombinovaných perorálních kontraceptiv se jejich selhání pohybuje okolo 1% za rok. Pokud dojde k zapomenutí užití tablety nebo se tablety užívají nesprávným způsobem, četnost selhání se může zvýšit.

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

## Jak zahájit užívání přípravku Yadine

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

Užívání tablet se zahájí první den přirozeného cyklu ženy (tzn. první den jejího menstruačního krvácení). Zahájit lze i během 2. - 5. dne, ale doporučuje se použít navíc během prvních 7 dnů prvního cyklu bariérovou metodu kontracepce.

- *Přechod z jiného kombinovaného hormonálního kontraceptiva (kombinované perorální kontraceptivum/COC), vaginálního kroužku nebo transdermální náplasti*

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

- *Přechod z kontracepční metody obsahující pouze progestagen (minipilulka, injekce, implantát) nebo z nitroděložního systému uvolňujícího progestagen (IUS)*

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

- *Užívání po potratu v prvním trimestru*

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

- *Užívání po porodu nebo po potratu ve druhém trimestru*

Kojící ženy viz bod 4.6.

Ženě je třeba doporučit, aby zahájila užívání mezi 21. až 28. dnem po porodu nebo po potratu ve druhém trimestru. Pokud zahájí užívání později, je třeba doporučit, aby použila navíc bariérovou metodu kontracepce po dobu prvních 7 dnů užívání tablet. Pokud však již předtím došlo k pohlavnímu styku, je třeba před skutečným zahájením užívání COC vyloučit těhotenství nebo musí žena vyčkat na první menstruační krvácení.

### 4.2.3 Postup při vynechání tablet

Pokud se užití tablety opozdí o **méně než 12 hodin**, není kontracepční ochrana narušena. Žena musí užít tabletu okamžitě, jakmile si chybu uvědomí a další tabletu pak užije v obvyklou dobu.

Je-li užití tablety opožděno o **více než 12 hodin**, kontracepční ochrana může být snížena. Další opatření se pak mohou řídit následujícími základními pravidly:

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

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

#### ■ 1. týden

Uživatelka musí užít poslední vynechanou tabletu okamžitě, jakmile si chybu uvědomí, i kdyby to znamenalo užití dvou tablet současně. Poté pokračuje v užívání tablet v obvyklou dobu. Navíc je třeba používat v následujících 7 dnech bariérovou metodu kontracepce jako např. kondom. Pokud došlo v předchozích 7 dnech k pohlavnímu styku, je třeba uvážit možnost otěhotnění. Čím více tablet bylo vynecháno a čím blíže byly tyto tablety k pravidelnému intervalu bez užívání, tím větší je riziko otěhotnění.

#### ■ 2. týden

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

#### ■ 3. týden

Vzhledem k nadcházejícímu intervalu bez užívání tablet je velké nebezpečí snížení spolehlivosti kontracepce. Přesto však upravením schématu užívání lze předejít snížení kontracepční ochrany. Bude-li se pacientka 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 chybu uvědomí, i kdyby to znamenalo užití dvou tablet současně. Poté pokračuje v užívání tablet v obvyklou dobu. Užívání z následujícího blistru pak zahájí okamžitě po využití předchozího, tzn. mezi blistry není žádná přestávka. Krvácení z vysazení se pravděpodobně dostaví až po využití druhého blistru, ale během užívání tablet může dojít ke špinění nebo krvácení z průniku.
2. Ženě lze také poradit, aby přerušila užívání tablet ze stávajícího blistru. Tím vznikne interval 7 dnů bez užívání tablet včetně dnů, kdy byly tablety vynechány, a následuje užívání z dalšího blistru.

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

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

V případě závažnějších gastrointestinálních obtíží nemusí dojít k úplnému vstřebání a je třeba dalších kontracepčních opatření.

Dojde-li během 3 - 4 hodin po užití tablety ke zvracení, lze aplikovat postup při vynechání tablety uvedený v bodě 4.2.3. Nechce-li žena měnit obvyklé schéma užívání tablet, musí užít zvláštní tabletu(y) z jiného blistru.

### **Jak posunout nebo oddálit krvácení**

Přeje-li si žena oddálit krvácení, musí pokračovat v užívání tablet z dalšího blistru přípravku Yadine bez obvyklé přestávky. Tak lze pokračovat podle potřeby až do využívání druhého blistru. Během této doby může žena pozorovat krvácení z průniku nebo špinění. Po sedmidenním intervalu bez užívání tablet pak žena opět pokračuje v pravidelném užívání přípravku Yadine.

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

### **4.2.3 Zvláštní skupiny uživatelé**

#### *Děti a dospívající*

Přípravek Yadine je indikován pro použití pouze po menarche. Neexistují údaje, které by naznačovaly nutnost úpravy dávkování.

#### *Starší ženy*

Neuplatňuje se. Yadine není indikován po menopauze.

#### *Ženy s poruchou funkce jater*

Přípravek Yadine je kontraindikován u žen se závažným postižením jater. Viz také bod 4.3 Kontraindikace a 5.2 Farmakokinetické vlastnosti.

#### *Ženy s poruchou funkce ledvin*

Přípravek Yadine je kontraindikován u žen se závažným postižením nebo se selháním ledvin. Viz také bod 4.3 Kontraindikace a 5.2 Farmakokinetické vlastnosti.

## **4.3 Kontraindikace**

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

- Přítomnost nebo riziko žilního tromboembolismu (VTE)
  - žilní tromboembolismus - současný žilní tromboembolismus (léčený pomocí antikoagulantů) nebo anamnéza VTE (např. hluboká žilní trombóza [DVT] nebo plicní embolie [PE])

- známá dědičná nebo získaná predispozice pro žilní tromboembolismus, jako je rezistence na APC (včetně faktoru V Leiden), deficit antitrombinu III, deficit proteinu C, deficit proteinu S
- velký chirurgický zákrok s déletrvající imobilizací (viz bod 4.4)
- vysoké riziko žilního tromboembolismu v důsledku přítomnosti více rizikových faktorů (viz bod 4.4);
- Přítomnost nebo riziko arteriálního tromboembolismu (ATE)
  - arteriální tromboembolismus - současný arteriální tromboembolismus, anamnéza arteriálního tromboembolismu (např. infarkt myokardu) nebo prodromální stav (např. angina pectoris);
  - cerebrovaskulární onemocnění - současná cévní mozková příhoda, anamnéza cévní mozkové příhody nebo prodromálního stavu (např. tranzitorní ischemická ataka, TIA);
  - známá hereditární nebo získaná predispozice k arteriálnímu tromboembolismu, jako je hyperhomocysteinémie a antifosfolipidové protilátky (antikardiolipinové protilátky, lupus antikoagulans);
  - anamnéza migrény s fokálními neurologickými příznaky;
  - vysoké riziko arteriálního tromboembolismu v důsledku vícečetných rizikových faktorů (viz bod 4.4) nebo přítomnosti jednoho závažného rizikového faktoru, jako je:
    - diabetes mellitus s cévními příznaky;
    - závažná hypertenze;
    - závažná dyslipoproteinémie.
- Těžké jaterní onemocnění právě probíhající nebo v anamnéze až do navrácení hodnot jaterních funkcí k normálu.
- Těžká 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 nediodagnostikovanou příčinou.
- Přecitlivělost na léčivé látky nebo jakoukoliv pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

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

#### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

##### **Varování**

Pokud jsou přítomna jakákoli onemocnění nebo rizikové faktory uvedené níže, měla by být vhodnost přípravku Yadine 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 Yadine ukončit.

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

(kumariny).

- Cirkulační poruchy

### **Riziko žilního tromboembolismu (VTE)**

Užívání jakékoli kombinované hormonální antikoncepce (CHC) zvyšuje riziko žilního tromboembolismu (VTE) ve srovnání s jejím neužíváním. Přípravky, které obsahují levonorgestrel, norgestimát nebo norethisteron jsou spojovány s nejnižším rizikem VTE. Další přípravky, jako je přípravek Yadine 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 Yadine, rozumí, jak její současné rizikové faktory toto riziko ovlivňují a že riziko VTE je nejvyšší v prvním roce užívání léku. Existují také některé důkazy, že riziko je zvýšené, když je CHC opětovně zahájena po pauze v užívání trvající 4 týdny nebo déle.

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

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

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

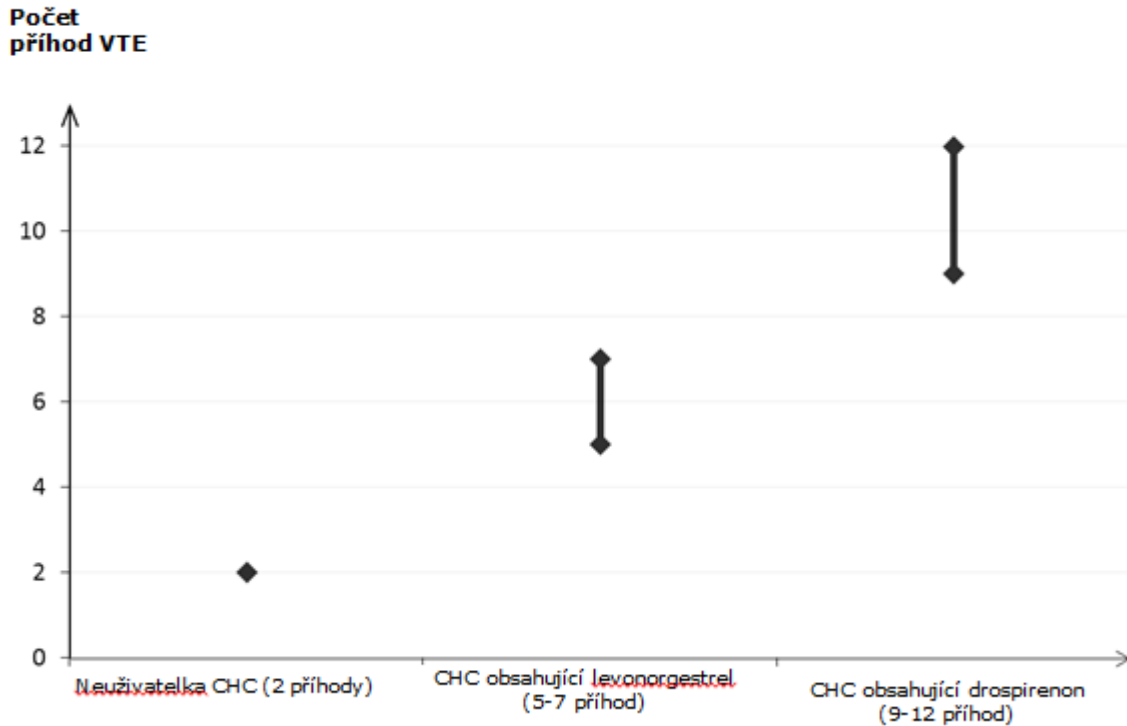
VTE může být fatální v 1-2 % případů.

---

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

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

## Počet příhod VTE na 10 000 žen za rok



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

### Rizikové faktory VTE

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

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

**Tabulka: Rizikové faktory VTE**

Rizikový faktor	Poznámka
Obezita (index tělesné hmotnosti nad 30 kg/m <sup>2</sup> )	Při zvýšení BMI se významně zvyšuje riziko. Zvláště důležité je zvážit, zda jsou také přítomny další rizikové faktory.
Prodloužená imobilizace, velký chirurgický zákrok, jakýkoli chirurgický zákrok na nohách a pánvi, 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 do dvou týdnů po kompletní remobilizaci. Měla by se použít další antikoncepční metoda pro zabránění nechtěnému těhotenství.

Poznámka: dočasná imobilizace, včetně cestování letadlem > 4 hodiny může být také rizikovým faktorem VTE, zvláště u žen s dalšími rizikovými faktory	Antitrombotická léčba by měla být zvažena, pokud přípravek Yadine nebyl předem vysazen.
Pozitivní rodinná anamnéza (žilní tromboembolismus kdykoli u sourozence nebo rodiče, zvláště v relativně nízkém věku např. do 50 let věku).	Pokud je suspektní hereditární predispozice, měla by být žena před rozhodnutím o používání jakékoli CHC odeslána k odborníkovi na konzultaci
Další onemocnění související s VTE	Zhoubné onemocnění, systémový lupus erytematodes, hemolyticko-uremický syndrom, chronické zánětlivé onemocnění střev (Crohnova choroba nebo ulcerózní kolitida) a srpkovitá anémie
Vyšší věk	Zvláště nad 35 let

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

Zvýšené riziko tromboembolismu v těhotenství a zvláště během šestinedělí musí být zvaženo (pro informaci o „Těhotenství a kojení“ viz bod 4.6.

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

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

Příznaky hluboké žilní trombózy (DVT) mohou zahrnovat:

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

Příznaky plicní embolie (PE) mohou zahrnovat:

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

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

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



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

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

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

### **Rizikové faktory ATE**

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

#### **Tabulka: Rizikové faktory ATE**

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

### **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 kombinovaných perorálních kontraceptiv (COC), ale stále pokračují spory o tom, do jaké míry lze tento výsledek vztahovat k dalším zjištěným faktorům týkajících se sexuálního chování a dalších faktorů jako například lidského papilloma viru (HPV).

Meta-analýza z 54 epidemiologických studií hovoří o lehce zvýšeném relativním riziku ( $RR = 1,24$ ) diagnózy karcinomu prsu u žen, které právě užívají COC. Toto zvýšené riziko postupně klesá během 10 let po ukončení užívání COC. Vzhledem k tomu, že karcinom prsu je vzácný u žen do 40 let, zvýšení počtu diagnostikovaných karcinomů prsu u současných a dřívějších 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 u žen, které COC nikdy neužívaly.

V ojedinělých případech byly u uživatelek COC diagnostikovány benigní jaterní tumory a ještě vzácněji maligní jaterní tumory. Vzácně byly tyto tumory příčinou život ohrožujícího nitrobršního krváčení. Objeví-li se silná bolest v nadbřišku, zvětšení jater nebo známky

nitrobršního krvácení u ženy užívající COC, je třeba v diferenciální diagnóze vzít v úvahu možnost hepatálního tumoru.

S užíváním COC s vyšší dávkou estrogenů (50 µg ethinylestradiolu) se snižuje riziko výskytu karcinomu endometria a ovárií. Prozatím není jasné, zda toto platí také pro COC s nižšími dávkami estrogenů.

Výskyt maligních nádorů může vést k život ohrožujícím stavům nebo úmrtí.

- Ostatní stavy

Progestagen obsažený v tomto přípravku je antagonistou aldosteronu a má tak vlastnosti šetřící draslík. U pacientek se však ve většině případů zvýšení hladin draslíku neočekává. U pacientek s renální insuficiencí může být omezená exkreční kapacita draslíku. V klinické studii nevykazovalo užívání drospirenonu žádný účinek na sérové koncentrace draslíku u pacientek s mírným nebo středně těžkým poškozením ledvin. Teoretické riziko hyperkalémie existuje pro pacientky s poruchou funkce ledvin, u kterých je ještě před léčbou hladina sérového draslíku při horní hranici normy, a které navíc užívají draslík šetřící léky. U pacientek s renální insuficiencí a přednostně těch užívajících léky šetřící draslík je proto doporučeno v průběhu prvního cyklu podávání zkontrolovat hladinu draslíku (viz bod 4.5).

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

Přestože bylo u mnoha žen užívajících kombinovaná perorální kontraceptiva zaznamenáno lehké zvýšení krevního tlaku, klinicky významný vzestup je vzácný. Antimineralokortikoidní účinek drospirenonu může rušit zvýšení krevního tlaku vyvolané ethinylestradiolem u normotenzních žen užívajících jiná perorální kontraceptiva. Vztah mezi užíváním kombinovaných perorálních kontraceptiv a klinickou hypertenzí není stanoven. Pokud se však v průběhu užívání kombinovaných perorálních kontraceptiv rozvine klinicky signifikantní hypertenze, je lépe, když v rámci opatrnosti lékař kombinované perorální kontraceptivum vysadí a léčí hypertenzi. Uzná-li lékař za vhodné, lze kombinované perorální kontraceptivum opět nasadit po dosažení normálních hodnot krevního tlaku antihypertenzní terapií.

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

U žen s hereditárním angioedémem mohou exogenní estrogeny indukovat nebo exacerbovat příznaky angioedému.

Přerušování užívání kombinovaných perorálních kontraceptiv může být nevyhnutelné při akutních a chronických poruchách jaterních funkcí na dobu, než se markery jaterních funkcí vrátí k normálním hodnotám. Přerušování užívání kombinovaných perorálních kontraceptiv

rovněž vyžaduje recidiva cholestatické žloutenky, která se poprvé objevila v těhotenství nebo během dřívějšího užívání pohlavních steroidů.

Přestože kombinovaná perorální kontraceptiva mohou mít vliv na periferní rezistenci na inzulín a na glukózovou toleranci, neexistuje důkaz, že u diabetiček užívajících nízkodávkovaná kombinovaná perorální kontraceptiva (obsahujících < 0,05 mg ethinyestradiolu) je nutné změnit terapeutický režim pro diabetes. V každém případě však diabetičky užívající kombinovaná perorální kontraceptiva musí být pečlivě sledovány.

V průběhu užívání kombinovaných perorálních kontraceptiv bylo zaznamenáno zhoršení endogenní deprese, epilepsie, Crohnovi 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 kombinovaných perorálních kontraceptiv vyhnout slunění a expozici ultrafialového záření.

Tento přípravek obsahuje laktózu. Pacientky se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, Lappovým deficitem laktázy nebo malabsorbci glukózy a galaktózy, které jsou na bezlaktózové dietě, by toto měly vzít v úvahu.

#### Zvýšení hladiny ALT

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

#### **Lékařské vyšetření/konzultace**

Před dalším zahájením léčby přípravkem Yadine 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 zvážení kontraindikací (viz bod 4.3) a varování (viz bod 4.4). Je důležité, aby byla žena upozorněna na informace o žilní a arteriální tromboze, včetně rizika přípravku Yadine v porovnání s dalšími typy CHC, na příznaky VTE a ATE, známé rizikové faktory a co by měla dělat v případě suspektní trombozy. Frekvence a povaha vyšetření by měly být založeny na zavedených praktických postupech a individuálně přizpůsobeny, ale obecně by měly zahrnovat především vyšetření krevního tlaku, prsou, břišních a pánevních orgánů včetně cervikální cytologie.

Žena by také měla být informována, aby si pečlivě přečetla příbalovou informaci pro uživatele a aby dodržovala uvedené instrukce. Frekvence a povaha vyšetření by měly být založeny na stanovených postupech a upraveny podle individuálních potřeb ženy. Ženy by měly být informovány, že hormonální antikoncepce nechrání před HIV infekcí (AIDS) a dalšími sexuálně přenosnými chorobami.

#### **Snížení účinnosti**

Účinnost kombinovaných perorálních kontraceptiv může být snížena například při vynechání tablety (bod 4.2.3), v případě gastrointestinálních poruch (bod 4.2.4), nebo při současném užívání dalších léků (bod 4.5.1)

### **Snížení kontroly cyklu**

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

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

U některých žen nemusí dojít během intervalu bez užívání tablet 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 pravidelně nebo nedošlo-li ke krvácení z vysazení dvakrát, je třeba před dalším užíváním COC vyloučit těhotenství.

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

Poznámka: měly by být konzultovány odborné informace k doprovodné léčbě, aby byly zjištěny možné interakce.

- ***Účinky jiných léčivých přípravků na přípravek Yadine***

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

#### Postup

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

#### Krátkodobá léčba

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

Pokud léčba zasáhne do období ukončení užívání tablet COC ze stávajícího blistru, pak by další blister COC měl být načat bez obvyklého intervalu bez užívání tablet.

#### Dlouhodobá léčba

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

V literatuře byly popsány následující interakce.

*Látky zvyšující clearance COC (snižují účinnost COC enzymovou indukcí) například:*

barbituráty, bosentan, karbamazepin, fenytoin, primidon, rifampicin a léky na HIV infekci ritonavir, nevirapin a efavirenz a zřejmě také felbamat, griseofulvin, oxkarbazepin, topiramát a přípravky obsahující třezalku tečkovanou (*hypericum perforatum*).

*Látky s různým účinkem na clearance COC:*

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

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

*Látky snižující clearance COC (enzymové inhibitory):*

Klinický význam potenciálních interakcí s enzymovými inhibitory zůstává neznámý.

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

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

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

- **Účinek přípravku *Yadine* na jiné léčivé přípravky**

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

Na základě studií interakcí *in vivo* na dobrovolnicích ženského pohlaví, které užívaly omeprazol, simvastatin nebo midazolam jako markerový substrát, jsou nepravděpodobné interakce drospirenonu v dávce 3 mg s metabolismem jiných léčiv zprostředkovaným cytochromem P450.

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

#### Farmakodynamické interakce

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

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

- ***Jiné formy interakce***

Existuje teoretická možnost zvýšení sérové hladiny draslíku u žen, které užívají Yadine spolu s jinými léky, které mohou hladinu draslíku zvyšovat. Tyto léky zahrnují například antagonisty angiotenzin-II- receptorů, draslík šetřící diuretika a antagonisty aldosteronu. V klinických studiích hodnotících interakce drospirenonu (v kombinaci s estradiolem) s ACE inhibitory nebo nesteroidními analgetiky, však nebyly zjištěny statisticky významné rozdíly v sérové koncentraci draslíku. Přesto je v těchto případech doporučeno v průběhu prvního cyklu podávání monitorovat hladinu draslíku (viz bod 4.4).

- ***Laboratorní vyšetření***

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

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### Těhotenství

Yadine se nemá užívat během těhotenství.

Pokud během užívání přípravku Yadine dojde k těhotenství, další užívání musí být ukončeno. Rozsáhlé epidemiologické studie však nezaznamenaly zvýšené riziko vrozených vad u dětí narozených ženám užívajícím kombinovanou perorální kontraceptiva před otěhotněním, ani teratogenní vliv kombinovaných perorálních kontraceptiv nezáměrně užívaných v časném těhotenství.

Údaje týkající se užívání Yadine v těhotenství jsou omezená, než aby bylo možno udělat závěry týkající se negativního vlivu Yadine 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 Yadine (viz bod 4.2 a 4.4).

### Kojení

Laktace může být ovlivněna kombinovanými perorálními kontraceptivy, která mohou snižovat množství a měnit složení mateřského mléka. Z toho důvodu se užívání kombinovaných perorálních kontraceptiv obecně nedoporučuje, dokud matka dítě zcela neodstaví. Malé množství kontracepčních steroidů a/nebo jejich metabolitů může být vylučováno do mléka. Toto množství by mohlo dítě ovlivnit.

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

Nebyly provedeny žádné studie hodnotící vliv COC na schopnost řídit a obsluhovat stroje. U uživatelů COC nebyl pozorován žádný vliv na snížení pozornosti.

### **4.8 Nežádoucí účinky**

Nejčastější nežádoucí účinky jsou nevolnost a bolesti prsů. Vyskytují se u > 6 % uživatelů.

Nejzávažnější nežádoucí účinky spojené s užíváním kombinovaných perorálních kontraceptiv (COC) jsou arteriální a venózní tromboembolismus.

### **Přehled nežádoucích účinků v tabulce**

V každé skupině jsou nežádoucí účinky uvedené v pořadí s klesající závažností.

Další nežádoucí účinky z postmarketingového sledování, u kterých nelze frekvenci odhadnout, jsou uvedeny pod „není známo“.

Další nežádoucí účinky, které byly uváděny uživatelkami drospirenonu a ethinylestradiolu, v dávkovacím režimu 21+7 dní jsou uvedeny v následující tabulce. Frekvence jsou založeny na údajích z klinických studií.

Třída orgánových systémů (klasifikace dle MedDRA)	Časté ≥1/100 až <1/10	Méně časté (≥1/1000 až <1/100)	Vzácné ≥1/10000 až <1/1000
Poruchy imunitního systému			hypersenzitivita, astma
Psychiatrické poruchy	depresivní nálada,	zvýšení libida, snížení libida	
Poruchy nervového systému	bolest hlavy		
Poruchy ucha a labyrintu			hypakusie
Cévní poruchy	migréna	hypertenze, hypotenze	žilní tromboembolismus



			(VTE), arteriální tromboembolismus (ATE)
Gastrointestinální poruchy	nauzea	zvracení, průjem	
Poruchy kůže a podkoží		akné, ekzém, pruritus, alopecie	erythema nodosum, erythema multiforme
Poruchy reprodukčního systému a prsu	poruchy menstruačního cyklu, krvácení mimo cyklus, bolest prsů, napětí prsů, vaginální výtok, vulvovaginální kandidóza	hypertrofie prsů, vaginální infekce	sekrece z prsů
Celkové poruchy		retence tekutin, zvýšení tělesné hmotnosti, snížení tělesné hmotnosti	

*Pro výčet nežádoucích účinků a jejich synonym jsou vybrány nejvhodnější termíny dle MedDRA (byla použita MedDRA verze 12.1).*

#### 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 pozorovány následující nežádoucí účinky, které jsou blíže rozebrány v bodě 4.3 (Kontraindikace) a 4.4 (Zvláštní upozornění a opatření pro použití):

#### Nádory

- U uživatelék perorální kontracepce je lehce zvýšena frekvence rakoviny prsu. Protože rakovina prsu je vzácná u žen pod 40 let věku, počet případů navíc je malý ve vztahu k celkovému riziku rakoviny prsu. Kauzální vztah ke kombinovaným perorálním kontraceptivům není znám. Jaterní tumory (benigní i maligní)

#### Další stavy

- Venózní tromboembolické poruchy,
- Arteriální tromboembolické poruchy,
- Hypertenze,

- Erythema nodosum
- Ženy s hypertriglyceridémií (zvýšené riziko pankreatitidy při užívání COC)
- Rozvoj nebo zhoršení následujících onemocnění (souvislost s užíváním COC není zcela jasná): žloutenka a/nebo pruritus související s cholestázou, tvorba žlučových kamenů, porfýrie, systémový lupus erythematodes, hemolyticko-uremický syndrom, Sydenhamova chorea, herpes gestationis, ztráta sluchu způsobená otosklerózou
- U žen s hereditárním angioedémem mohou exogenní estrogeny indukovat nebo exacerbovat příznaky angioedému.
- Poruchy funkce jater
- Změny glukózové tolerance nebo vliv na periferní inzulínovou rezistenci
- Crohnova choroba, ulcerózní kolitida
- Chloasma
- Hypersenzitivita (včetně symptomů jako je vyrážka, kopřivka)

#### Interakce

Krvácení z průniku a/nebo selhání antikoncepční účinnosti může způsobeno interakcí jiných léků (induktory enzymů) s perorálními kontraceptivy (viz bod 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce).

#### 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**

Z klinické praxe nejsou ještě žádné zprávy o předávkování přípravkem Yadine. Ze zkušeností s ostatními kombinovanými kontraceptivy by se 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 by měla být symptomatická.

### **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

#### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

**Farmakoterapeutická skupina: hormonální kontraceptivum, ATC kód: G03AA12**

Kontracepční účinek kombinovaných perorálních kontraceptiv (COC) je založen na spolupůsobení různých faktorů. Nejdůležitější z nich je inhibice ovulace a změna v cervikální sekreci.

Kromě ochrany proti otěhotnění poskytují COC další výhody, které vedle negativních vlastností (viz Upozornění, Nežádoucí účinky) mohou být užitečné v rozhodování, zda zvolit tuto metodu kontracepce. Cyklus je pravidelnější, menstruace je často méně bolestivá a krvácení je slabší. Díky tomu může dojít ke snížení výskytu deficitu železa.

Drospirenon má navíc ke kontracepčnímu účinku další výhodné vlastnosti. Drospirenon má antimineralokortikoidní aktivitu, která může zabránit zvýšení tělesné váhy a dalším příznakům retence tekutin. Tím dojde ke zrušení estrogenem podmíněné retence sodíku, a tedy velmi dobré snášenlivosti a pozitivnímu vlivu na premenstruační syndrom. V kombinaci s ethinylestradiolem drospirenon vytváří výhodný lipidový profil se zvýšeným HDL. Drospirenon vykazuje antiandrogenní aktivitu vedoucí k pozitivnímu účinku na kůži, k redukci projevů akné a tvorby kožního mazu. Drospirenon navíc nebrání zvýšení SHBG vázanému na ethinylestradiol, které je výhodné pro vazbu a inaktivaci endogenních androgenů.

Drospirenon nemá žádný androgenní, estrogenní, glukokortikoidní ani antiglukokortikoidní účinek. V kombinaci s antimineralokortikoidními a antiandrogenními vlastnostmi vytváří drospirenon biochemický a farmakologický profil velmi připomínající přirozený hormon progesteron.

Kromě tohoto je prokázáno snížení rizika vzniku endometriálního a ovariálního karcinomu. Navíc vysokodávkovaná COC (0,05 mg ethinylestradiolu) snižují incidenci ovariálních cyst, pánevních zánětlivých onemocnění, benigních onemocnění prsou a ektopických těhotenství. Zda toto platí i pro nízkodávkovaná COC, ještě zbývá potvrdit.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### • Drospirenon

#### Absorbce

Perorálně podaný drospirenon je rychle a téměř úplně absorbován. Maximální koncentrace látky v séru - asi 37 ng/ml - je dosaženo za přibližně 1 - 2 hodiny po jednorázovém podání. Biologická dostupnost je 76 - 85 %. Na biologickou dostupnost drospirenonu nemá současné požití potravy žádný vliv.

#### Distribuce

Drospirenon je vázán na sérový albumin, není vázán na sex hormon binding globulin (SHBG) a na corticosteroid binding globulin (CBG). Jen 3 - 5 % celkové sérové koncentrace látky je přítomno ve formě volného steroidu, 95-97% je nespecificky vázáno na sérový albumin. Ethinylestradiolem indukované zvýšení SHBG neovlivňuje vazbu drospirenonu na sérové proteiny. Distribuční objem drospirenonu je 3,7 – 4,2 l/kg.

#### Biotransformace

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

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

### Eliminace

Sérové hladiny drospirenonu klesají ve dvou fázích. Konečná dispoziční fáze je charakterizována poločasem přibližně 31 hodin. Drospirenon není vylučován v nezměněné formě. Jeho metabolity jsou vylučovány žlučí a močí v poměru 1,2 až 1,4. Poločas vylučování metabolitů močí a stolicí je asi 1,7 dne.

### Rovnovážný stav

Farmakokinetika drospirenonu není ovlivňována hladinami SHBG. Při denním podávání dochází k dvoj až trojnásobnému zvýšení sérové hladiny, která dosahuje rovnovážného stavu ve druhé polovině léčebného cyklu.

### Zvláštní skupiny pacientů

#### *Vliv snížené funkce ledvin*

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

#### *Vliv snížené funkce jater*

U žen se středně závažnou poruchou jater (Child-Pugh B) byly průměrné hladiny drospirenonu v závislosti na čase během absorpční/distribuční fáze srovnatelné s hodnotami naměřenými u žen s normální funkcí jater. Pokles koncentrace drospirenonu v séru během terminální dispoziční fáze byl asi 1,8 krát větší u dobrovolnic se středně závažným poškozením jater než u dobrovolnic s normálními jaterními funkcemi. U dobrovolnic se střední poruchou jater byl pozorován 50% ní pokles perorální clearance ve srovnání se zdravými dobrovolnicemi. Pozorovaný pokles clearance drospirenonu u dobrovolnic s poruchou jater ve srovnání se zdravými se neprojevil jako patrný rozdíl koncentrací draslíku v séru u těchto dvou skupin dobrovolnic. Dokonce ani za přítomnosti diabetu a současné léčby spironolaktonem (dvou faktorů, které predisponují pacienta k hyperkalémii), nebyl pozorován vzestup draslíku nad hranici rozmezí normálních hodnot. Lze uzavřít, že léčba drospirenonem je pacientkami s mírnou nebo se středně závažnou poruchou jater (Child-Pugh B) dobře tolerována.

#### *Etnické skupiny*

Vliv etnických skupin na farmakokinetiku drospirenonu a ethinylestradiolu byl studován po jednorázové i opakované denní dávce u mladých kavkazských a japonských žen. Výsledky ukázaly, že etnické rozdíly mezi kavkazskými a japonskými ženami neměly klinicky významný vliv na farmakokinetiku drospirenonu a ethinylestradiolu.

### • **Ethinylestradiol**

#### Absorpce

Perorálně podaný ethinylestradiol je rychle a kompletně absorbován. Nejvyšší sérové koncentrace okolo 54 – 100 pg/ml je dosaženo během 1 – 2 hodin. Během absorpce a během prvního průchodu játry je ethinylestradiol extenzivně metabolizován, což má za následek

průměrnou perorální biologickou dostupnost okolo 45% a velkou interindividuální variabilitu kolem 20 - 65%. Současné požití stravy snížilo u zkoumaných osob biologickou dostupnost ethinylestradiolu přibližně o 25%, zatímco u ostatních nebyly pozorovány žádné změny.

#### Distribuce

Ethinylestradiol je vysoce, ale nespecificky vázán na sérový albumin (přibližně 98%) a indukuje vzestup sérové koncentrace SHBG. Distribuční objem je uváděn kolem 2,8 – 8,6 l/kg.

#### Biotransformace

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

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

#### Eliminace

Hladiny ethinylestradiolu klesají ve dvou dispozičních fázích charakterizované poločasy okolo 1 hodiny a 10 – 20 hodin. Nezměněný ethinylestradiol není vylučován, jeho metabolity 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, kdy sérové hladiny jsou vyšší o 40 – 110% ve srovnání s jednotlivou dávkou.

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

Předklinické údaje založené na konvenčních studiích toxicity po opakovaných dávkách, studiích genotoxicity a karcinogenního potenciálu, neodhalily žádná zvláštní rizika pro člověka. Mělo by však být stále pamatováno na to, že pohlavní steroidy mohou podporovat růst určitých hormon-dependentních tkání a tumorů.

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

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### **Jádro tablety:**

Monohydrát laktosy  
Kukuřičný škrob  
Modifikovaný škrob

Polyvidon 25  
Magnesium-stearát

**Potahová vrstva:**

Hypromelosa  
Makrogol 6000  
Mastek  
Oxid titaničitý ( E171)  
Žlutý oxid železitý (E172)

**6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

**6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

**6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte při teplotě do 25 °C, v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

**6.5 Druh obalu a velikost balení**

Al/PVC blistr, kartonové pouzdro, krabička  
21 potahovaných tablet  
3 x 21 potahovaných tablet

**6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

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

**7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Bayer AG  
Kaiser-Wilhelm-Allee 1  
51373 Leverkusen  
Německo

**8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

17 / 606 / 00 - C

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

20. 12. 2000 / 27. 4. 2011

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

3.8.2017