

## **SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

### **1. NÁZEV PŘÍPRAVKU**

**YADINE**

### **2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ**

Jedna potahovaná tableta obsahuje: drospirenonum 3,00 mg a ethinylestradiolum 0,03 mg  
Pomocná látka: monohydrát laktosy

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.

#### **4.2 Dávkování a způsob podání**

##### **4.2.1 Jak užívat přípravek Yadine**

Při správném užívání kombinovaných orálních 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 balení 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 balení.

##### **4.2.2 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.

- Přejít z jiného kombinovaného hormonálního kontraceptiva (kombinované orální 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 orálního 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.

- Přejít 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 balení pak zahájí okamžitě po využívání předchozího, tzn. mezi baleními není žádná přestávka. Krvácení z vysazení se pravděpodobně dostaví až po využívání druhého balení, ale během užívání tablet může dojít ke špinění nebo intermenstruačnímu krvácení.
2. Ženě lze také poradit, aby přerušila užívání tablet ze stávajícího balení. Tím vznikne interval 7 dnů bez užívání tablet včetně dnů, kdy byly tablety vynechány a následuje užívání z dalšího balení.

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

#### **4.2.4 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 balení.

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

Přeje-li si žena oddálit krvácení, musí pokračovat v užívání tablet z dalšího balení přípravku Yadine bez obvyklé přestávky. Tak lze pokračovat podle potřeby až do využívání druhého balení. Během této doby může žena pozorovat intermenstruační krvácení 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 balení k intermenstruačnímu krvácení a špinění (podobně jako při oddálení periody).

#### **4.3 Kontraindikace**

Kombinovaná orální kontraceptiva (COC) nelze užívat, je-li u pacientky diagnostikován některý z dále uvedených stavů. Pokud se některý z těchto stavů objeví poprvé v průběhu užívání kombinovaného orálního kontraceptiva, užívání přípravku je třeba okamžitě ukončit.

- Přítomnost venózní trombózy (hluboká venózní trombóza, pulmonální embolie) nebo tento stav zjištěný v anamnéze.
- Přítomnost arteriální trombózy (například infarkt myokardu) nebo prodromálních stavů (angina pectoris a tranzitorní ischemická příhoda) nebo tyto stavy zjištěné v anamnéze.
- Cévní mozková příhoda současná nebo zjištěná v anamnéze.
- Migréna s fokálními neurologickými symptomy v anamnéze.
- Závažné nebo mnohonásobné rizikové faktory pro vznik arteriální trombózy mohou rovněž představovat kontraindikaci (viz Zvláštní upozornění a opatření pro použití):
  - diabetes mellitus s postižením cév,
  - závažná hypertenze,
  - závažná hyperlipoproteinemie.
- Dědičná nebo získaná predispozice k venózní nebo arteriální trombóze jako jsou aktivovaný protein C (APC) rezistence, hyperhomocysteinémie, antitrombin-III deficience, protein C deficience, protein S deficience, antifosfolipidové protilátky (anticardiolipin antibodies, lupus anticoagulant).
- Pankreatitis nebo toto onemocnění v anamnéze bylo-li spojené s hypertriglyceridemií.
- 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 nediagnostikovanou příčinou.

- Přecitlivělost na léčivé látky nebo jakoukoliv pomocnou látku.

## 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

### 4.4.1 Varování

Za přítomnosti některého stavu nebo rizikových faktorů zmíněných níže, je třeba zvážit přínos kombinovaného orálního kontraceptiva (COC) ve srovnání s možným rizikem vyplývajícím z jeho užívání u každé ženy zvláště a tato rizika s ní prohodit dříve, než se rozhodne přípravek užívat. Dojde-li k agravaci, exacerbaci nebo prvnímu projevu některého z těchto stavů nebo rizikových faktorů během užívání, žena musí kontaktovat lékaře. Lékař pak musí rozhodnout, má-li být užívání COC přerušeno.

- Cirkulační poruchy

Epidemiologické studie naznačují spojení mezi užíváním kombinovaných orálních kontraceptiv a zvýšeným rizikem arteriálních a venózních trombóz a tromboembolických onemocnění jako infarkt myokardu, cévní mozková příhoda, hluboká venózní trombóza a pulmonální embolie. Tyto příhody jsou vzácné.

Venózní tromboembolismus (VTE) manifestující se jako hluboká venózní trombóza a/nebo pulmonální embolie se může vyskytnout během užívání kteréhokoliv kombinovaného orálního kontraceptiva. Riziko výskytu venózního tromboembolismu je nejvyšší první rok užívání prvního COC. Přibližný výskyt VTE u uživatelé orálních kontraceptiv s nízkou dávkou estrogenů (méně než 0,05 mg ethinylestradiolu) je od 2 do 4 na 10 000 žen/rok ve srovnání s 0,5 - 1 na 10 000 žen/rok u žen, které orální kontraceptiva neužívají. Incidence VTE spojená s těhotenstvím je 6 na 10 000 těhotných žen/rok). VTE je v 1-2% případů smrtelná.

Epidemiologické studie prokázaly, že riziko VTE pro orální kontraceptiva (OC) obsahující drospirenon je vyšší než pro OC obsahující levonorgestrel (tak zvaná druhá generace přípravků) a může být podobné riziku pro OC obsahující desogestrel/gestoden (tak zvaná třetí generace přípravků).

Velmi vzácně byly u uživatelé kombinovaných orálních kontraceptiv zaznamenány trombózy v jiných krevních cévách, např. hepatálních, mesenterických, renálních, cerebrálních nebo retinálních vénách a arteriích. Neexistuje jednotný názor na to, zda je výskyt těchto příhod spojen s užíváním kombinovaných orálních kontraceptiv.

Epidemiologické studie rovněž spojují užívání COC se zvýšeným rizikem arteriálního tromboembolismu (infarkt myokardu, tranzitorní ischemická porucha).

Příznaky venózních nebo arteriálních trombotických/tromboembolických příhod nebo cerebrovaskulární příhody mohou zahrnovat: unilaterální bolest a/nebo otok nohy, náhlá silná bolest na hrudníku, která může vystřelovat do levé paže, náhlá dušnost, náhlý záchvat kašle, jakákoliv nezvyklá, těžká, déletrvající bolest hlavy, náhlá úplná nebo částečná ztráta vidění, diplopie, nezřetelná řeč či afázie, vertigo, kolaps s fokálními příznaky nebo bez nich, slabost

nebo výrazné ochromení náhle postihující jednu polovinu nebo část těla, motorické poruchy, „akutní“ břicho.

Riziko venózních trombotických/tromboembolických příhod zvyšuje:

- věk
- pozitivní rodinná anamnéza (venózní tromboembolismus u sourozenců a rodičů v relativně mladém věku). Je-li podezření na hereditární predispozici, je třeba, aby ženu vyšetřil specialista dříve, než bude rozhodnuto o užívání kombinovaných orálních kontraceptiv.
- delší imobilizace, velký chirurgický výkon, jakýkoliv chirurgický výkon na nohou, vážnější úraz. V těchto situacích je vhodné přerušit užívání kombinovaných orálních kontraceptiv (jedná-li se o plánovanou operaci alespoň čtyři týdny předem) a užívání znovu zahájit až dva týdny po kompletní remobilizaci. Pokud užívání kontraceptiv nebylo přerušeno v předstihu, měla by být zvážena antitrombotická léčba.
- obezita (body mass index nad  $30 \text{ kg/m}^2$ )
- Neexistuje jednotný názor na možnou roli varikózních vén a superficiální tromboflebitidy pro vznik venózního tromboembolismu.

Riziko arteriálních trombotických/tromboembolických příhod nebo cerebrovaskulární příhody zvyšuje:

- věk
- kouření (silnější kouření a vyšší věk riziko dále zvyšují zvláště u žen nad 35 let)
- pozitivní rodinná anamnéza (arteriální tromboembolismus u sourozenců a rodičů v relativně mladém věku). Je-li podezření na hereditární predispozici, je třeba, aby ženu vyšetřil specialista dříve, než bude rozhodnuto o užívání kombinovaných orálních kontraceptiv.
- obezita (body mass index nad  $30 \text{ kg/m}^2$ )
- dyslipoproteinémie
- hypertenze
- migréna
- valvulární srdeční vada
- atriální fibrilace

V puerperálním období je třeba počítat se zvýšeným rizikem tromboembolismu (viz bod 4.6 „Těhotenství a kojení“).

Přítomnost jednoho závažného rizikového faktoru nebo několika rizikových faktorů pro žilní nebo arteriální onemocnění může rovněž představovat kontraindikaci. V úvahu by měla být vzata i možnost antikoagulační léčby. Uživatelky kontraceptiv by měly být upozorněny, aby v případě výskytu příznaků trombózy kontaktovaly lékaře. V případě podezření či potvrzeného výskytu trombózy by mělo být užívání COC přerušeno a mělo by být zváženo zahájení adekvátní alternativní antikoncepce vzhledem k teratogennímu působení některých antikoagulancií (kumarinů).

Mezi další onemocnění, která jsou spojena s cirkulačními nežádoucími účinky patří diabetes mellitus, systémový lupus erythematosus, hemolyticko-uremický syndrom, chronické zánětlivé onemocnění střev (Crohnova choroba nebo ulcerózní kolitida) a srpkovitá anémie.

Zvýšení frekvence nebo závažnosti migrény během užívání kombinovaných orálních kontraceptiv (může se jednat o prodrom cerebrovaskulární příhody) může být důvodem k okamžitému přerušování užívání kombinovaných orálních kontraceptiv.

Při zvažování poměru rizika a přínosu by měl lékař vzít v úvahu, že odpovídající léčba těchto stavů může snížit riziko trombózy, a že riziko spojené s těhotenstvím je vyšší než riziko spojené s užíváním nízkodávkovaných (<0,05 mg ethinylestradiolu) kombinovaných orálních kontraceptiv.

- Nádory

V některých epidemiologických studiích bylo uvedeno zvýšené riziko karcinomu děložního hrdla při dlouhodobém užívání kombinovaných orálních 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 uživatelů COC je malé ve vztahu k celkovému riziku karcinomu prsu. Tyto studie neposkytují důkaz kauzality. Příčinou pozorovaného zvýšení rizika karcinomu prsu u uživatelů COC může být časnější diagnóza, biologický účinek COC nebo kombinace obojího. Karcinom prsu diagnostikovaný u současných nebo minulých uživatelů bývá klinicky méně pokročilý než u žen, které COC nikdy neužívaly.

V ojedinělých případech byly u uživatelů COC diagnostikovány benigní jaterní tumory a ještě vzácněji maligní jaterní tumory. Vzácně byly tyto tumory příčinou život ohrožujícího nitrobřišního krvácení. Objeví-li se silná bolest v nadbříšku, zvětšení jater nebo známky nitrobřišního krvácení u ženy užívající COC, je třeba v diferenciální diagnóze vzít v úvahu možnost hepatálního tumoru.

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

- 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 orálních kontraceptiv zvýšené riziko pankreatitidy.

Přestože bylo u mnoha žen užívajících kombinovaná orální 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 orální kontraceptiva. Vztah mezi užíváním kombinovaných orálních kontraceptiv a klinickou hypertenzí není stanoven. Pokud se však v průběhu užívání kombinovaných orálních kontraceptiv rozvine klinicky signifikantní hypertenze, je lépe, když v rámci opatrnosti lékař kombinované orální kontraceptivum vysadí a léčí hypertenzi. Uzná-li lékař za vhodné, lze kombinované orální 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 orálních kontraceptiv, ale průkaz souvislosti s kombinovanými orálními 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 orálních 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 orálních kontraceptiv rovněž vyžaduje recidiva cholestatické žloutenky, která se poprvé objevila v těhotenství nebo během dřívějšího užívání pohlavních steroidů.

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

V průběhu užívání kombinovaných orálních kontraceptiv bylo zaznamenáno zhoršení endogenní deprese, epilepsie, Crohnovy choroby a ulcerózní kolitidy.

Někdy se může objevit chloasma a to zvláště u žen, které mají v anamnéze chloasma gravidarum. Ženy, které mají dispozici ke vzniku chloasmat, by se měly během užívání kombinovaných orálních 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.

#### **4.4.2 Lékařské vyšetření/sledování**

Před prvním užíváním nebo znovuzahájením užívání kombinovaného orálního kontraceptiva (COC) je třeba vzít od pacientky kompletní anamnézu a provést lékařské vyšetření s ohledem na kontraindikace (bod 4.3) a upozornění (bod 4.4.1) a vyloučit těhotenství. Vyšetření se musí pravidelně opakovat. Pravidelné lékařské posouzení je důležité také z toho důvodu, že kontraindikace (např. tranzitorní ischemický stav atd.) nebo rizikové faktory (např. rodinná anamnéza venózní nebo arteriální trombózy) se mohou projevit poprvé až v průběhu užívání COC. Frekvence a povaha těchto 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.

Ženy je třeba upozornit, aby si pečlivě přečetly příbalovou informaci a držely se uvedených doporučení.

Ženy je třeba upozornit, že orální kontraceptiva je nechrání před HIV infekcí (AIDS) ani dalšími pohlavně přenosnými chorobami.

#### **4.4.3 Snížení účinnosti**

Účinnost kombinovaných orálních 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)

#### **4.4.4 Snížení kontroly cyklu**

Při užívání kteréhokoliv kombinovaného orálního kontraceptiva (COC) se může objevit nepravidelné krvácení (špinění nebo intermenstruační krvácení) 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.

- Interakce

Interakce mezi orálními kontraceptivy a jinými léky mohou vést ke krvácení z průniku a/nebo k selhání kontracepce. V literatuře byly uvedeny následující interakce.

*Jaterní metabolismus:* interakce se může objevit s léky, které indukují mikrozomální enzymy, což může mít za následek zvýšenou clearance pohlavních hormonů (například fenytoin, barbituráty, primidon, karbamazepin, rifampicin, a zřejmě také oxkarbazepin, topiramát, felbamat, griseofulvin a přípravky obsahující třezalku tečkovanou). Indukce enzymů je obecně nejvyšší kolem 10 dne užívání a může přetrvávat ještě 4 týdny po vysazení přípravku.

Také pro HIV proteázy (např. ritonavir) a nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy (např. nevirapin) a pro jejich kombinaci se uvádí možnost ovlivnění jaterního metabolismu.

*Interference s enterohepatální cirkulací:* některé klinické práce uvádějí, že enterohepatální cirkulace estrogenů může být snížena, podávají-li se určitá antibiotika (například peniciliny, tetracykliny), což může snižovat koncentraci ethinylestradiolu.

Ženy léčené některým z těchto léků by měly dočasně používat bariérovou metodu kontracepce navíc k orálnímu kombinovanému kontraceptivu (COC) nebo si vybrat jinou metodu kontracepce. U přípravků indukujících mikrozomální enzymy by bariérová metoda měla být používána v průběhu léčby přípravkem a následujících 28 dnů po jejím ukončení. Ženy léčené antibiotiky (s výjimkou rifampicinu a griseofulvinu) by měly používat bariérovou metodu kontracepce ještě 7 dní po ukončení léčby. Pokud léčba zasáhne do období ukončení užívání tablet COC ze stávajícího balení, pak by další balení COC mělo být načato bez obvyklého intervalu bez užívání tablet.

Hlavní metabolity drospirenonu v lidské plazmě jsou vytvářeny bez zapojení systému cytochromu P450. Je proto nepravděpodobné, že by inhibitory tohoto enzymového systému ovlivňovaly metabolismus drospirenonu.

- Vliv Yadinu na jiné léčivé přípravky

Orální kontraceptiva mohou ovlivnit metabolismus jiných léčivých látek. Mohou jejich plasmatické a tkáňové koncentrace buď zvyšovat (např. cyklosporinu) nebo snižovat (např. lamotriginu).

Na základě *in vitro* inhibičních studií a na studiích 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.

Jiné interakce

Existuje teoretická možnost zvýšení sérové hladiny draslíku u žen, které užívají Yadinu spolu s jinými léky, které mohou hladinu draslíku zvyšovat. Tyto léky zahrnují například antagonisty angiotenzin-II- receptorů, draslík šetřící diuretika a antagonisty aldosteronu. V klinické studiích hodnotících interakce drospirenonu (v kombinaci s estradiolem) s ACE inhibitory nebo indometacinem, 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 uhlovodanů 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 Těhotenství a kojení**

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 kombinovaná orální kontraceptiva před otěhotněním, ani teratogenní vliv kombinovaných orálních kontraceptiv nezáměrně užívaných v časném těhotenství.

Ve studiích na zvířatech byly pozorovány nežádoucí účinky na těhotenství a kojení (viz bod 5.3). Na základě těchto údajů a mechanismu účinku nemohou být nežádoucí účinky u lidí vyloučeny. Avšak obecné zkušenosti s užíváním COC v průběhu těhotenství neposkytují důkazy pro výskyt nežádoucích účinků u lidí.

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.

Laktace může být ovlivněna kombinovanými orálními kontraceptivy, která mohou snižovat množství a měnit složení mateřského mléka. Z toho důvodu se užívání kombinovaných orálních 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**

Nejzávažnější nežádoucí účinky spojené s užíváním kombinovaných orálních kontraceptiv (COC) jsou vyjmenovány v bodě 4.4.1.

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.

<b>Třída orgánových systémů</b>	<b>Časté</b> ≥1/100 až <1/10	<b>Méně časté</b> (≥1/1000 až <1/100)	<b>Vzácné</b> ≥1/10 000 až <1/1000
Poruchy imunitního systému			hypersenzitivita, astma
Psychiatrické poruchy	depresivní nálada,		
Poruchy nervového systému	bolest hlavy		
Poruchy ucha a labyrintu			hypacusis
Cévní poruchy	migréna	hypertenze, hypotenze	tromboembolismus
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 kandidóza, vaginální výtok	hypertrofie prsů, změny libida, vaginitida	sekrece z prsů
Celkové poruchy		retence tekutin, změny tělesné hmotnosti	

U žen užívajících COC byly pozorovány následující nežádoucí účinky, které jsou blíže rozebrány v bodě 4.4:

- Venózní tromboembolické poruchy,
- Arteriální tromboembolické poruchy,
- Hypertenze,
- Nádory jater,

- Rozvoj nebo zhoršení následujících onemocnění (souvislost s užíváním COC není zcela jasná): Crohnova choroba, ulcerózní kolitida, epilepsie, děložní myomy, profyrie, systémový lupus erythematoses, herpes gestationis, Sydenhamova chorea, hemolyticko-uremický syndrom, cholestatická žloutenka;
- Chloazma,
- Akutní nebo chronické poruchy funkce jater mohou vyžadovat přerušování užívání COC dokud se jaterní funkce nevrátí k normálu,
- U žen s hereditárním angioedémem mohou exogenní estrogény indukovat nebo exacerbovat příznaky angioedému.

Mezi uživatelkami COC je lehce zvýšený výskyt diagnózy karcinomu prsu. Vzhledem k tomu, že karcinom prsu je u žen do 40 let vzácný, zvýšení počtu diagnostikovaných karcinomů prsu je malé ve vztahu k celkovému riziku karcinomu prsu. Souvislost s užíváním COC není známa (viz bod 4.3 a 4.4).

#### 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: nevolnost, zvracení a u mladých dívek slabé vaginální krvácení. 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 orálních 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

Orálně 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.

#### Metabolismus

Drospirenon je kompletně metabolizován. Nejdůležitějšími metabolity v plazmě jsou kyselá forma drospirenonu vzniklá otevřením laktonového kruhu a 4,5-dihydro-drospirenon-3-sulfát, oba vznikají bez účasti systému P450. Drospirenon je in vitro z malé části metabolizován cytochromem P450. Rychlost metabolické clearance drospirenonu ze séra je 1,2 – 1,5 ml/min/kg. Nebyly nalezeny žádné interakce při jeho současném podání s ethinylestradiolem.

#### 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 orální 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

Orálně 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 orální 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.

#### Metabolismus

Ethinylestradiol podléhá presystémové konjugaci jak ve stěně tenkého střeva tak v játrech. Ethinylestradiol je primárně metabolizován aromatickou hydroxylací, vzniká však velké množství různých hydroxylovaných a methylovaných metabolitů, které jsou přítomny jako volné metabolity nebo konjugované s kyselinou glukuronovou a sírovou. Metabolická clearance je uváděna 2,3 – 7 ml/min/kg.

### 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:**

Hydroxypropylmethylcelulóza

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 uchování**

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 a pro zacházení s ním**

K perorálnímu podání

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

Bayer Pharma AG

D-13342, Berlín

Německo

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

17 / 606 / 00 - C

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

20. 12. 2000 / 27.4. 2011

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

14.12.2011