

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Yasminelle 0,02 mg/3 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje: ethinylestradiolum 0,020 mg (jako betadexum clathratum) a drospirenonum 3,00 mg.

Pomocné látky: laktosa 46 mg

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahované tablety

Světle růžové kulaté bikonvexní tablety, na jedné straně vyražena písmena „DS“ uvnitř pravidelného šestiúhelníku.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Orální kontracepce.

4.2 Dávkování a způsob podání

Způsob podání: perorální podání

Jak užívat Yasminelle

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

Jak zahájit užívání Yasminelle

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

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

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

Žena by měla zahájit užívání Yasminelle nejlépe následující den po užití poslední aktivní tablety (poslední tableta obsahující léčivé látky) jejího předchozího COC, ale nejpozději v den následující po obvyklém intervalu bez užívání tablet nebo po období užívání placebo-tablet předchozího COC. V případě použití vaginálního kroužku nebo transdermální náplasti, by měla žena zahájit užívání Yasminelle nejlépe v den jejich odstranění, ale nejpozději v době, kdy by mělo dojít k jejich další aplikaci/zavedení.

- Přechod z kontracepční metody obsahující pouze progestagen (pilulka s progestagenem, injekce, implantát) nebo z nitroděložního systému uvolňujícího progestagen (IUS)

Žena může být převedena z pilulky s progestagenem 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

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

Kojící ženy viz bod 4.6

Postup při vynechání tablet

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 dvěma 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 zvážit 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. Vynechala-li však 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 (blustru) pak zahájí okamžitě po využití 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 poté 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.

Postup v případě gastrointestinálních poruch

V případě závažnějších gastrointestinálních poruch (například zvracení nebo průjmu) nemusí dojít k úplnému vstřebání a je třeba dalších kontracepčních opatření.

Dojde-li během 3 - 4 hodin po užití tablety ke zvracení, je třeba co nejdříve užít novou (náhradní) tabletu. Nová tableta se má, pokud možno, užít do 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“. Nechce-li žena měnit obvyklé schéma užívání tablet, musí užít zvláštní tabletu(y) z jiného balení.

Jak oddálit krvácení

Přeje-li si žena oddálit krvácení, musí pokračovat v užívání tablet z dalšího balení Yasminelle bez obvyklé přestávky bez užívání. Tak lze pokračovat podle přání 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 Yasminelle.

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.
- Přítomnost závažných nebo mnohonásobných rizikových faktorů pro arteriální trombózu:
 - diabetes mellitus s postižením cév
 - závažná hypertenze
 - závažná dyslipoproteinémie
- Hereditární nebo získaná predispozice k venózní nebo arteriální trombóze jako například aktivovaný protein C (APC) rezistence, antitrombin-III-deficience, protein C deficience, protein S deficience, hyperhomocysteinémie, antifosfolipidové protilátky (anticardiolipin antibodies, lupus anticoagulant).
- Pankreatitis nebo toto onemocnění v anamnéze bylo-li spojené se závažnou hypertriglyceridemií.
- 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.
- Migréna s fokálními neurologickými symptomy v anamnéze.
- Přecitlivělost na aktivní látky nebo jakoukoliv pomocnou látku potahovaných tablet Yasminelle.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Upozornění

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 zvlášť 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

Užívání jakéhokoli kombinovaného perorálního kontraceptiva přináší zvýšené riziko venózní tromboembolie (VTE) ve srovnání se situací, kdy tato kontraceptiva užívána nejsou. Nejvyšší riziko VTE je během prvního roku, kdy žena užívá vůbec první kombinované perorální kontraceptivum.

Epidemiologické studie naznačují, že incidence venózní tromboembolie (VTE) u žen, u kterých nejsou známy žádné rizikové faktory VTE, a které užívají nízké dávky estrogenů (kombinovaná orální kontraceptiva s < 50 µg ethinylestradiolu) se pohybuje od 20 případů na 100 000 žen/rok (pro COC obsahující levonorgestrel) do 40 případů na 100 000 žen/rok (pro COC obsahující desogestrel/gestoden). Srovnatelné riziko s ženami, které COC neužívají je 5 až 10 případů na 100 000 žen/rok a riziko v těhotenství je 60 případů na 100 000 těhotenství. VTE je fatální v 1 – 2% případů.

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).

Epidemiologické studie také spojují užívání kombinovaných orálních kontraceptiv se zvýšeným rizikem arteriálního tromboembolismu (infarkt myokardu, tranzitorní ischemická ataka).

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

Symptomy venózních nebo arteriálních trombotických/tromboembolických příhod mohou zahrnovat:

- neobvyklou unilaterální bolest a/nebo otok nohy (dolní končetiny)
- náhlou silnou bolest na hrudníku, která se může (nemusí) šířit do levé paže
- náhlou dušnost
- náhlý záchvat kašle
- jakoukoliv nezvyklou, prudkou, déletrvající bolest hlavy
- náhlou částečnou nebo úplnou ztrátou zraku
- diplopii
- nezřetelnou řeč či afázii
- vertigo
- kolaps s fokálními záchvaty nebo bez nich
- slabost nebo výrazné ochromení náhle postihující jednu polovinu nebo jednu část těla
- motorické poruchy
- „akutní“ břicho.

Riziko venózních tromboembolických komplikací u COC uživatelek zvyšuje:

- zvyšující se věk
- pozitivní rodinná anamnéza (venózní tromboembolismus u sourozence nebo rodiče v relativně mladém věku). Je-li podezření na hereditární predispozici, je třeba, aby ženu vyšetřil specialista dříve, než bude rozhodnuto o užívání COC.
- delší imobilizace, velký chirurgický výkon, jakýkoliv chirurgický výkon na dolních končetinách, vážnější úraz. V těchto situacích je vhodné přerušit užívání pilulky (jedná-li se o plánovanou operaci alespoň čtyři týdny předem) a užívání znovu zahájit až dva týdny po kompletní remobilizaci. Pokud užívání pilulky nebylo přerušeno před zákrokem, je třeba zvážit možnost antitrombotické léčby.
- obezita (body mass index nad 30 kg/m²)
- neexistuje jednotný názor na možnou roli varikózních vén a superficiální tromboflebitidy při vzniku nebo progresi venózního trombózy.

Riziko arteriálních tromboembolických komplikací nebo mozkových příhod u uživatelek COC zvyšuje:

- zvyšující se věk
- kouření (ženy nad 35 let by měly být vyzvány, aby přestaly kouřit, chtějí-li užívat COC)
- dyslipoproteinémie
- hypertenze
- migréna
- obezita (body mass index nad 30 kg/m²)

- pozitivní rodinná anamnéza (arteriální tromboembolismus u sourozence nebo rodiče v relativně mladém věku). Je-li podezření na hereditární predispozici, je třeba, aby ženu vyšetřil specialista dříve, než bude rozhodnuto o užívání COC.
- valvulární srdeční vada
- atriální fibrilace

Přítomnost jednoho závažného rizikového faktoru nebo několika rizikových faktorů pro venózní nebo arteriální onemocnění může také představovat kontraindikaci. V úvahu by se také měla vzít možnost antikoagulační léčby. Uživatelky COC by také měly být informovány o nutnosti kontaktovat lékaře v případě zjištění možných příznaků trombózy. V případě zjištění trombózy nebo podezření na ni, musí být užívání COC přerušeno. Musí být zajištěna adekvátní alternativní kontracepce vzhledem k teratogenicitě antikoagulační terapie (kumariny).

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

Mezi další onemocnění, která jsou spojena s nežádoucími cirkulačními 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 COC (může se jednat o prodrom cerebrovaskulární příhody) může být důvodem k okamžitému přerušování užívání COC.

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

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

Při užívání vysokodávkovaných COC (50 µg ethinylestradiolu) je sníženo riziko endometriálního a ovariálního karcinomu. Zda toto platí i pro nízkodávkovaná COC, je třeba ještě potvrdit.

- Ostatní stavy

Progesteragenní složka v Yasminelle je antagonistou aldosteronu s draslík šetřícími vlastnostmi. Ve většině případů se neočekává zvýšení hladiny draslíku. V klinické studii však u některých pacientek s mírným nebo středně těžkým poškozením ledvin a současným užíváním draslík šetřících léčivých přípravků došlo během užívání drospirenonu k mírnému, ale ne signifikantnímu zvýšení hladiny draslíku v séru. Proto se doporučuje kontrola sérového draslíku během prvního léčebného cyklu u

pacientek s renální insuficiencí a s hladinami draslíku při horní hranici normy již před užíváním a zvláště pak při současném užívání draslík šetřících přípravků. Viz také 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. Pouze v těchto vzácných případech je odůvodněno přerušení 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, může být kombinované orální kontraceptivum opět nasazeno, jestliže lze antihypertenzní terapií dosáhnout normálních hodnot krevního tlaku.

O zhoršení nebo prvním projevu následujících stavů se hovoří v souvislosti jak s těhotenstvím tak užíváním kombinovaných orálních kontraceptiv, ale průkaz souvislosti s kombinovanými orálními kontraceptivy je nepřesvědčivý: žloutenka a/nebo svědění související s cholestázou, žlučové kameny, porfýrie, systémový lupus erythematosus, hemolyticko-uremický syndrom, Sydenhamova chorea, herpes gestationis, ztráta sluchu způsobená otosklerózou.

U žen s vrozeným angioedémem mohou exogenní estrogeny indukovat nebo exacerbovat symptomy angioedému.

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

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

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

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

Tento léčivý přípravek obsahuje 46 mg laktosy v jedné potahované tabletě. Pacientky trpící vzácnou vrozenou intolerancí galaktosy, Lappovým nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy, které jsou na bezlaktosové dietě, musí toto množství vzít v úvahu.

Lékařské vyšetření/sledování

Před prvním užíváním nebo znovuzahájením užívání Yasminelle je třeba sepsat s pacientkou zdravotní anamnézu (včetně rodinné anamnézy) a vyloučit možné těhotenství. Měl by být změřen krevní tlak a má být provedeno celkové vyšetření pacientky s ohledem na kontraindikace (viz bod 4.3) a upozornění (viz bod 4.4). Ženy mají být instruovány pečlivě si přečíst příbalovou informaci pro uživatelky a řídit se v ní uvedenými pokyny. Frekvence a povaha těchto vyšetření by měly být založeny na zavedených praktických postupech a individuálně přizpůsobeny každé ženě.

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

Snížení účinnosti

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

Snížení kontroly cyklu

Při užívání všech kombinovaných orálních kontraceptiv (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: aby byly zjištěny možné interakce, měly by být prověřeny preskripční informace současně užívaných léčivých přípravků..

- Vliv jiných léčivých přípravků na Yasminelle

Interakce mezi orálními kontraceptivy a jinými léčivými přípravky, mohou vést ke krvácení z průniku a /nebo k selhání kontracepce. V literatuře byly popsány následující interakce.

Jaterní metabolismus:

Interakce se mohou objevit s léky, které indukují mikrozomální enzymy, což může mít za následek zvýšenou clearance pohlavních hormonů (jedná se např. o fenytoin, barbituráty, primidon, karbamazepin, rifampicin, bosentan a léky na HIV infekci (např. ritonavir, nevirapin) a zřejmě také oxkarbazepin, topiramat, felbamat, griseofulvin a přípravky obsahující třezalku tečkovanou (hypericum perforatum)). K maximální enzymatické indukci obvykle dochází přibližně za 10 dní, ale může přetrvávat až 4 týdny po ukončení léčby.

Interference s enterohepatální cirkulací

Selhání kontracepce bylo popsáno i při užívání antibiotik jako peniciliny a tetracykliny. Mechanismus tohoto účinku ještě nebyl zcela objasněn.

Postup

Ženy s krátkodobou léčbou některým přípravkem z výše uvedených skupin léků nebo jednotlivými léčivými látkami (léky indukujícími jaterní enzymy) kromě rifampicinu, by měly přechodně použít navíc k užívání COC ještě bariérovou metodu kontracepce po dobu léčby a ještě následujících 7 dní po jejím ukončení.

Ženy užívající rifampicin by měly používat navíc bariérovou metodu kontracepce po dobu léčby přípravkem a ještě následujících 28 dnů po jejím ukončení.

Ženám, které dlouhodobě užívají léčivé látky indukující hepatální enzymy, se doporučuje jiná spolehlivá nehormonální metoda kontracepce.

Ženy léčené antibiotiky (s výjimkou rifampicinu, viz výše) by měly používat bariérovou metodu kontracepce ještě 7 dní po ukončení léčby.

Pokud současné užívání léčivého přípravku zasáhne do období ukončení užívání tablet COC ze stávajícího balení, pak by se další balení COC mělo začít užívat bez obvyklého intervalu bez 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 Yasminelle 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 dobrovolnících - ženách, které užívaly omeprazol, simvastatin a midazolam jako substrát, se ukázalo, že interakce drospirenonu v dávce 3 mg s metabolismem jiných léčivých látek je nepravděpodobná.

- Jiné interakce

U pacientek bez renální nedostatečnosti současné užívání drospirenonu a ACE inhibitorů nebo nesteroidních protizánětlivých léků (NSAID) nemělo významný vliv na hladinu sérového draslíku. Současné užívání Yasminelle s antagonisty aldosteronu nebo s draslík šetřícími diuretiky nebylo studováno. V tomto případě má být provedeno vyšetření sérového draslíku během prvního léčebného cyklu. Viz také bod 4.4.

- Laboratorní vyšetření

Užívání kontracepčních steroidů může ovlivnit výsledky některých laboratorních testů, včetně biochemických parametrů jaterních, thyreoidálních, adrenálních a renálních funkcí, plasmatických hladin proteinů (vazebných) např. corticosteroid binding globulin a lipid/lipoproteinové frakce, parametrů metabolismu uhlovodanů a parametrů 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

Yasminelle se nemá užívat během těhotenství.

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

Studie na zvířatech ukázaly nežádoucí účinek během těhotenství a kojení (viz bod 5.3). Na základě těchto údajů získaných na zvířatech nelze vyloučit nežádoucí hormonální působení léčivých látek.

Všeobecné zkušenosti s užíváním COC během těhotenství však neprokázaly žádný konkrétní nežádoucí účinek u člověka.

Údaje týkající se užívání Yasminelle v těhotenství jsou příliš omezené, než aby bylo možno udělat závěry týkající se negativního vlivu Yasminelle na těhotenství, zdraví plodu nebo novorozence. Relevantní epidemiologické údaje ještě nejsou dostupné.

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny. Nebyly pozorovány žádné účinky na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje u uživatelů COC.

4.8 Nežádoucí účinky

Nejzávažnější nežádoucí účinky spojené s užíváním COC viz bod 4.4.

Během užívání Yasminelle 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.

Třídy orgánových systémů	Frekvence nežádoucích účinků		
	Častý Vzácný ≥1/100 až <1/10	Méně častý ≥1/1000 až <1/100	≥1/10 000 až <1/1000
Infekční a parazitární onemocnění		Kandidóza Herpes simplex	
Poruchy imunitního systému		Alergická reakce	Astma
Poruchy metabolismu a výživy		Zvýšená chuť k jídlu	
Psychiatrické poruchy	Emocionální labilita	Deprese Nervozita Poruchy spánku Snížení libida	
Poruchy nervového systému	Bolesti hlavy	Parestezie Vertigo	
Poruchy ucha a labyrintu			Hypakuzie
Poruchy oka		Vizuální poruchy	
Srdeční poruchy		Extrasystoly Tachykardie	
Cévní poruchy		Pulmonální embolie Hypertenze Hypotenze Migréna Varikózní žíly	Tromboembolismus
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Faryngitis	
Gastrointestinální	Bolest břicha	Nauzea	

poruchy		Zvracení Gastroenteritis Průjem Zácpa Gastrointestinální porucha	
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		Cystitis	
Poruchy reprodukčního systému a prsů	Bolest prsů Zvětšení prsů Dysmenorea Metroragie	Nádory prsů Fibrocystická onemocnění prsů Galaktorea Ovariální cysta Návaly horka Menstruační poruchy Amenorea Menoragie Vaginální kandidóza Vaginitis Výtok z genitálií Vulvovaginální poruchy Suchost pochvy Bolesti v oblasti pánve Suspektní nález z cervikálního stěru (Pap)	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Edémy Astenie Bolest Nadměrná žízeň Zvýšené pocení	
Vyšetření	Zvýšení hmotnosti	Snížení hmotnosti	

K popsání určité reakce, jejich synonym a přidružených stavů je použita nejvíce odpovídající MedDRA terminologie.

Následující závažné nežádoucí účinky, které byly popsány u žen užívajících COC, jsou rozvedeny v bodě 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití:

- Venózní tromboembolická onemocnění
- Arteriální tromboembolická onemocnění
- Hypertenze
- Jaterní tumory
- Výskyt nebo zhoršení stavů, pro které spojení s užíváním COC není jednoznačné: Crohnova choroba, ulcerativní kolitida, epilepsie, migréna, děložní myomy, porfyrie, systémový lupus erythematodes, herpes gestationis, Sydenhamova chorea, hemolyticko-uremický syndrom, cholestatická žloutenka
- Chloasma

- Akutní nebo chronické poruchy funkce jater si mohou vyžádat přerušování užívání COC, dokud se hodnoty ukazatelů jaterní funkce nevrátí do normálních hodnot.
- U žen s vrozeným angioedémem mohou exogenní estrogény indukovat nebo exacerbovat symptomy angioedému.

U uživatelů orálních kontraceptiv je lehce zvýšena frekvence diagnózy 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 orálním kontraceptivům není znám. Další informace viz body 4.3 a 4.4.

4.9 Předávkování

S předávkováním přípravkem Yasminelle nejsou dosud žádné zkušenosti. Na základě zkušeností s ostatními orálními kombinovanými kontraceptivy by se v tomto případě 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 (ATC): progestageny 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).

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

Yasminelle je kombinované orální kontraceptivum obsahující ethinylestradiol a progestagen drospirenon. V terapeutických dávkách má drospirenon také antiandrogenní a mírné antimineralkortikoidní vlastnosti. Nemá estrogenní, glukokortikoidní ani anti-glukokortikoidní aktivitu. Toto dává drospirenonu farmakologický profil výrazně se podobající přirozenému hormonu progesteronu.

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

Při užívání vysokodávkovaných COC (50 µg ethinylestradiolu) je sníženo riziko výskytu endometriálního a ovariálního karcinomu. Zda toto platí i pro nízkodávkovaná COC, ještě zbývá potvrdit.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

- **Drospirenon**

Absorpce

Orálně podaný drospirenon je rychle a téměř úplně absorbován. Maximální koncentrace 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 orálním podání klesá sérová hladina drospirenonu s konečným poločasem 31 hodin. Drospirenon je vázán na sérový albumin, není vázán na pohlavní hormony vážící globulin (SHBG) ani na kortikosteroidy vážící globulin (CBG). Jen 3 - 5 % celkové sérové koncentrace 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.

Metabolismus

Drospirenon je po orálním podání 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 3A4 a prokázal schopnost inhibovat tento enzym a dále cytochrom P450 1A1, cytochrom P450 2C9 a cytochrom P450 2C19.

Eliminace

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

Rovnovázný stav

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

Zvláštní skupiny pacientů

Vliv snížené funkce ledvin

Hladiny drospirenonu v rovnovážném stavu u žen s mírnou poruchou ledvin (clearance kreatininu CL_{cr}, 50-80 ml/min) byly srovnatelné s ženami, jejichž funkce ledvin byla normální. U žen se středně závažnou poruchou funkce ledvin (Cl_{cr} 30-50 ml/min) byly hladiny drospirenonu v průměru o 37% vyšší ve srovnání s ženami s normální funkcí ledvin. Léčba drospirenonem u žen s mírným až středně těžkým poškozením ledvin byla také dobře tolerována. Léčba drospirenonem nevykazovala žádný klinicky významný účinek na koncentrace draslíku v séru.

Vliv snížené funkce jater

U dobrovolnic se středně závažnou poruchou jater byl ve studii hodnotící podání jednotlivé dávky pozorován 50% ní pokles orální clearance ve srovnání s ženami s normální funkcí jater. Pozorovaný pokles clearance drospirenonu u dobrovolnic se středně závažnou poruchou jater ve srovnání se zdravými se neprojevil jako patrný rozdíl koncentrací draslíku v séru u těchto dvou skupin dobrovolnic. Dokonce ani za přítomnosti diabetes a konkomitantní léčby spironolaktonem (dvou faktorů, které predisponují pacienta k hyperkalémii), nebyl pozorován vzestup draslíku nad hranici rozmezí normálních hodnot. Závěrem lze říci, že u pacientek s mírnou nebo středně závažnou poruchou funkce jater (Child-Pugh B) byl drospirenon dobře tolerován.

Etnické skupiny

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

- **Ethinylestradiol**

Absorpce

Orálně podaný ethinylestradiol je rychle a kompletně absorbován. Nejvyšší sérové koncentrace okolo 33 pg/ml je dosaženo po jednorázové orální 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 vázícího globulinu (CBG). Distribuční objem je uváděn kolem 5 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 jako konjugáty s glukuronidy a sulfáty. Metabolická clearance ethinylestradiolu je uváděna kolem 5 ml/min/kg.

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

U laboratorních zvířat byly účinky drospirenonu a ethinylestradiolu omezeny na ty, které jsou spojeny s jejich známým farmakologickým působením. Zejména studie reprodukční toxicity odhalily u zvířat embryotoxické a fetotoxické účinky, které jsou považovány za druhově specifické. Při expozici dávkám vyšším, než jaké jsou přijímány v přípravku Yasminelle, 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

Magnesium-stearát (E470b)

Obal tablety:

Hypromelosa (E464)

Mastek (E553b)

Oxid titaničitý (E171)

Červený oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

5 let.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Průhledný PVC/Al blistr.

Velikost balení:

21 potahovaných tablet
3 x 21 potahovaných tablet
6 x 21 potahovaných tablet
13 x 21 potahovaných tablet

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bayer Schering Pharma AG
D-13342, Berlín
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

17/192/06-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

7.6. 2006 / 6.4.2011

10. DATUM REVIZE TEXTU

22.6.2011