

Sp. zn. sukls245928/2024

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Veyanne 0,02 mg/3 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

24 růžových potahovaných tablet (tablety s léčivou látkou):

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

Pomocná látka se známým účinkem: monohydrát laktózy 44 mg.

4 bílé placebo (neúčinné) potahované tablety:

Tablety neobsahují léčivé látky.

Pomocná látka se známým účinkem: laktóza 89,5 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Tableta s léčivou látkou je růžová, kulatá potahovaná tableta o průměru 5,7 mm. Placebo tableta je bílá, kulatá potahovaná tableta o průměru 5,7 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Perorální kontracepce.

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

4.2 Dávkování a způsob podání

Způsob podání:

Perorální podání.

Dávkování

Jak se přípravek Veyanne užívá

Tablety se musí užívat každý den přibližně ve stejnou dobu, v pořadí vyznačeném na blistru. Zapíjejí se podle potřeby tekutinou. Tablety se užívají kontinuálně. Užívá se jedna tableta denně 28 po sobě jdoucích dní.

Užívání tablet z každého následujícího blistru se zahajuje v den následující po užití poslední tablety z předchozího blistru. Krvácení z vysazení začíná obvykle 2. – 3. den užívání placebo tablet (poslední řádka) a nemusí být ukončeno v době zahájení užívání z dalšího blistru.

Jak začít přípravek Veyanne užívat

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

Užívání tablet se zahájí 1. den přirozeného cyklu ženy (tedy v první den jejího menstruačního krvácení).

- Přejít z jiné kombinované hormonální kontracepce (kombinované perorální kontraceptivum - COC, vaginální kroužek nebo transdermální náplast).

Žena by měla zahájit užívání přípravku Veyanne nejlépe v den následující po dni, ve kterém užila poslední účinnou tabletu (poslední tabletu obsahující léčivou látku) ze své předchozí COC ale nejpozději v den následujícím po obvyklém intervalu užívání placebo tablet nebo intervalu bez užívání tablet z předchozí COC. V případě předchozího použití vaginálního kroužku nebo transdermální náplasti by měla žena zahájit užívání přípravku Veyanne nejlépe v den jejich odstranění, ale nejpozději v den, kdy by mělo dojít k jejich další aplikaci.

- Přejít 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.

- Po potratu v prvním trimestru.

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

- 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 užívání zahájí později, je třeba doporučit současné používání některé bariérové kontracepční metody po dobu prvních 7 dní od začátku 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.

Pokyny pro kojící ženy viz bod 4.6.

Postup při vynechání tablet

Vynechání placebové tablety z poslední (4.) řady blistru není třeba věnovat zvláštní pozornost. Je však třeba ji zlikvidovat, aby nedošlo k neúmyslnému prodloužení placebové fáze.

Následující pokyn platí pouze pro **vynechání tablet obsahujících léčivou látku**:

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

Je-li užití tablety opožděno o **více než 24 hodin**, kontracepční ochrana může být snížena. Další opatření se pak mohou řídit následujícími dvěma základními pravidly:

1. Doporučený interval užívání tablet bez obsahu hormonu je 4 dny, užívání tablet nesmí být nikdy přerušeno na dobu delší než 7 dnů.
2. K dosažení dostatečné suprese hypothalamo-hypofyzo-ovariální osy je nutné brát tablety nepřerušeně sedm dní po sobě.

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

- den 1-7

Žena musí užít poslední vynechanou tabletu okamžitě, jakmile si vzpomene, i kdyby to znamenalo užití 2 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 během předchozích 7 dní došlo k pohlavnímu styku, je třeba zvážit možnost otěhotnění. Čím více tablet bylo vynecháno a čím blíže byly tyto tablety k placebové fázi, tím vyšší je riziko otěhotnění.

- den 8-14

Žena musí užít poslední vynechanou tabletu okamžitě, jakmile si vzpomene, i kdyby to znamenalo užití 2 tablet současně. Poté pokračuje v užívání tablet v obvyklou dobu. Pokud byly během 7 dní předcházejících opomenutí tablety užívány správně, není nutno podnikat další kontracepční opatření. Pokud došlo k opomenutí více než 1 tablety, doporučuje se použití další kontracepční metody, a to po dobu sedmi dní.

- den 15-24

Riziko selhání antikoncepce je bezprostřední vzhledem k blížícímu se období užívání placebo tablet. Přesto však upravením schématu užívání lze předejít snížení kontracepční ochrany. Bude-li se žena řídit některým z následujících dvou možných postupů, není třeba používat další kontracepční opatření za předpokladu, že po dobu 7 dnů předcházejících vynechání první tablety užila všechny tablety správně. Pokud nikoli, má žena použít první ze dvou uvedených metod a zároveň použít další kontracepční metodu, a to následujících 7 dní.

1. Žena musí užít poslední vynechanou tabletu okamžitě, jakmile si vzpomene, i kdyby to znamenalo užití 2 tablet současně. Poté pokračuje v užívání tablet v obvyklou dobu, dokud nevyužívá účinné tablety. 4 placebové tablety z poslední řádky je nutno vyřadit. Poté začne okamžitě užívat tablety z následujícího blistru. Krvácení z vysazení se pravděpodobně dostaví až po využívání účinných tablet z druhého blistru, ale během užívání tablet může dojít ke špinění nebo krvácení z průniku.

2. Ženě lze také doporučit, aby přerušila užívání účinných tablet ze současného blistru. Následně má užívat placebové tablety z poslední řádky až po 4 dny – včetně dnů, kdy byly tablety vynechány, a poté začne užívat další blistr.

Pokud žena zapomněla užít tablety a během placebové fáze nedošlo ke krvácení z vysazení, je třeba zvážit možnost otěhotnění.

Postup v případě gastrointestinálních poruch

V případě závažných gastrointestinálních poruch (tj. zvracení nebo průjmu) nemusí dojít k úplnému vstřebání a je třeba dalších kontracepčních opatření. Dojde-li ke zvracení během 3 – 4 hodin po užití tablety s léčivou látkou, je třeba co nejdříve užít novou (náhradní) tabletu. Novou tabletu je třeba, pokud možno, užít do 24 hodin od obvyklého času. Pokud uplynulo více než 24 hodin, lze aplikovat postup při

vynechání tablety uvedený v bodě 4.2. „Postup při vynechání tablet“. Pokud žena nechce změnit obvyklý způsob užívání tablet, musí si vzít potřebné tablety navíc z dalšího blistru.

Jak oddálit krvácení

Přeje-li si žena oddálit periodu, musí pokračovat v užívání tablet z dalšího blistru přípravku Veyanne bez obvyklé fáze užívání placebo tablet. Tak lze pokračovat podle přání až do využívání tablet s léčivou látkou z druhého blistru. Během tohoto prodloužení může dojít ke krvácení z průniku nebo špinění. Pravidelné užívání přípravku Veyanne se pak obnoví po placebové fázi.

Potřebuje-li žena posunout periodu na jiné dny v týdnu, může zkrátit nejbližší placebové období o tolik dní, kolik je potřeba. Čím kratší interval, tím větší riziko, že neproběhne krvácení z vysazení a může dojít ke krvácení z průniku nebo špinění během užívání tablet z druhého blistru (podobně jako při oddálení periody).

Doplňující informace pro zvláštní skupiny osob

Pediatrická populace

Přípravek Veyanne je indikován pouze po menarche.

Starší pacientky

Přípravek Veyanne není indikován po menopauze.

Pacientky s poruchou funkce jater

Přípravek Veyanne je kontraindikován u žen s těžkými jaterními onemocněními. Viz také body 4.3 a 5.2.

Pacientky s poruchou funkce ledvin

Přípravek Veyanne je kontraindikován u žen s těžkou poruchou funkce ledvin nebo akutním selháním ledvin. Viz také body 4.3 a 5.2.

4.3 Kontraindikace

Kombinovaná hormonální antikoncepce (CHC) se nemá používat u následujících stavů.

Pokud se některý z těchto stavů objeví poprvé v průběhu užívání CHC, užívání přípravku je třeba okamžitě ukončit.

- Přítomnost nebo riziko žilního tromboembolismu (VTE)
 - žilní tromboembolismus - současný žilní tromboembolismus (léčený pomocí antikoagulancií) nebo anamnéza VTE (např. hluboká žilní trombóza [DVT] nebo plicní embolie [PE])
 - známá dědičná nebo získaná predispozice pro žilní tromboembolismus, jako je rezistence na APC (včetně faktoru V Leiden), deficit antitrombinu III, deficit proteinu C, deficit proteinu S
 - velký chirurgický zákrok s déletrvajícím imobilizací (viz bod 4.4)
 - vysoké riziko žilního tromboembolismu v důsledku přítomnosti více rizikových faktorů (viz bod 4.4);

- Přítomnost nebo riziko arteriálního tromboembolismu (ATE)
 - arteriální tromboembolismus - současný arteriální tromboembolismus, anamnéza arteriálního tromboembolismu (např. infarkt myokardu) nebo prodromální stav (např. angina pectoris);
 - cerebrovaskulární onemocnění - současná cévní mozková příhoda, anamnéza cévní mozkové příhody nebo prodromálního stavu (např. tranzitorní ischemická ataka, TIA);

- známá hereditární nebo získaná predispozice k arteriálnímu tromboembolismu, jako je hyperhomocysteinémie a antifosfolipidové protilátky (antikardiolipinové protilátky, lupus antikoagulans);
- anamnéza migrény s fokálními neurologickými příznaky;
- vysoké riziko arteriálního tromboembolismu v důsledku vícečetných rizikových faktorů (viz bod 4.4) nebo přítomnosti jednoho závažného rizikového faktoru, jako je:
 - diabetes mellitus s cévními příznaky;
 - závažná hypertenze;
 - závažná dyslipoproteinémie.
 - Závažné jaterní onemocnění stávající nebo v anamnéze až do navrácení hodnot jaterních funkcí k normálu.
 - Závažná renální insuficience nebo akutní renální selhání.
 - Existující jaterní tumory (benigní či maligní) nebo jejich výskyt v anamnéze.
 - Přítomnost pohlavními steroidy ovlivnitelných malignit (např. pohlavních orgánů nebo prsů) nebo podezření na ně.
 - Vaginální krvácení s nediagnostikovanou příčinou.
 - Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Přípravek Veyanne je kontraindikovaný při současném užívání léčivých přípravků obsahujících ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, dasabuvir, léčivých přípravků obsahujících glekaprevir/pibrentasvir nebo sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Upozornění

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

V případě zhoršení nebo prvního výskytu jakéhokoli z těchto stavů nebo rizikových faktorů má být ženě doporučeno, aby kontaktovala svého lékaře, který stanoví, zda by měla užívání přípravku Veyanne ukončit.

V případě podezření na žilní tromboembolismus (VTE) či arteriální tromboembolismus (ATE) nebo potvrzení VTE či ATE má být užívání CHC přerušeno. Pokud je zahájena antikoagulační léčba, má být užívána vhodná alternativní antikoncepce vzhledem k teratogenitě antikoagulační terapie (kumariny)

Oběhové poruchy

Riziko žilního tromboembolismu (VTE)

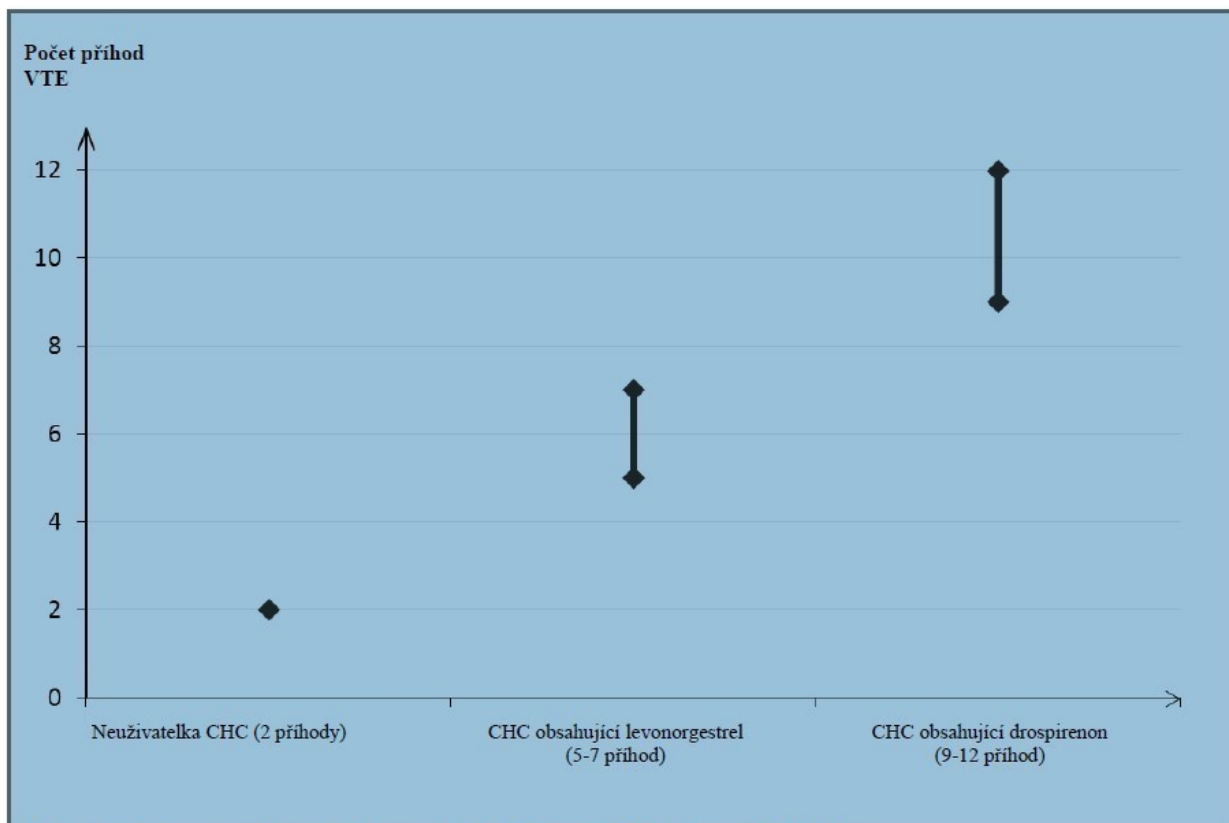
Užívání jakékoli kombinované hormonální antikoncepce (CHC) zvyšuje riziko žilního tromboembolismu (VTE) ve srovnání s jejím neužíváním. **Přípravky, které obsahují levonorgestrel, norgestimát nebo norethisteron jsou spojovány s nejnižším rizikem VTE. Další přípravky, jako je přípravek Veyanne mohou mít až dvakrát vyšší úroveň rizika. Rozhodnutí používat jakýkoli přípravek jiný než ten, který má nejnižší riziko VTE, má být učiněno po diskusi se ženou, aby se zajistilo, že rozumí riziku VTE u přípravku Veyanne, 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 se¹ že z 10 000 žen, které používají CHC obsahující drospirenon se u 9 až 12 žen vyvine VTE během jednoho roku; v porovnání s přibližně 6² případy u žen, které používají CHC obsahující levonorgestrel. V obou případech je tento počet VTE za rok menší než počet očekávaný u žen během těhotenství nebo po porodu.

VTE může být fatální v 1-2 % případů.

Počet příhod VTE na 10 000 žen za rok



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

Rizikové faktory VTE

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

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

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

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

Tabulka: Rizikové faktory VTE

Rizikový faktor	poznámka
Obezita (index tělesné hmotnosti nad 30 kg/m ²)	Při zvýšení BMI se významně zvyšuje riziko. Zvláště důležité je zvážit, zda jsou také přítomny další rizikové faktory.
Prodloužená imobilizace, velký chirurgický zákrok, jakýkoli chirurgický zákrok na nohách a pánvi, neurochirurgický zákrok nebo větší trauma. Poznámka: dočasná imobilizace, včetně cestování letadlem > 4 hodiny může být také rizikovým faktorem VTE, zvláště u žen s dalšími rizikovými faktory	V těchto situacích je doporučeno ukončit používání/užívání náplasti/pilulky/kroužku (v případě plánovaného chirurgického výkonu minimálně 4 týdny předem) a nezahajovat užívání/používání do dvou týdnů po kompletní remobilizaci. Měla by se použít další antikoncepční metoda pro zabránění nechtěnému těhotenství. Antitrombotická léčba by měla být zvážena, pokud přípravek Veyanne 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 zváženo (pro informaci o „Fertilita, těhotenství a kojení“ viz bod 4.6).

Příznaky VTE (hluboká žilní trombóza a plicní embolie)

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

Příznaky hluboké žilní trombózy (DVT) mohou zahrnovat:

- jednostranný otok nohy a/nebo chodidla nebo podél žíly v noze;

- bolest nebo citlivost v noze, která může být pociťována pouze vstojе nebo při chůzi;
- zvýšenou teplotu postižené nohy, zarudnutí nebo změnu barvy kůže nohy.

Příznaky plicní embolie (PE) mohou zahrnovat:

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

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

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

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

Riziko arteriálního tromboembolismu (ATE)

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

Rizikové faktory ATE

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

Tabulka: Rizikové faktory ATE

Rizikový faktor	Poznámka
Vyšší věk	Zvláště nad 35 let
Kouření	Ženě by mělo být doporučeno, aby nekouřila, pokud chce používat CHC. Ženám ve věku nad 35 let, které dále kouří, by mělo být důrazně doporučeno, aby používaly jinou metodu antikoncepce.

Hypertenze	
Obezita (index tělesné hmotnosti nad 30 kg/m ²)	Při zvýšení BMI se významně zvyšuje riziko. Zvláště důležité u žen s dalšími rizikovými faktory
Pozitivní rodinná anamnéza (arteriální tromboembolismus kdykoli u sourozence nebo rodiče, zvláště v relativně nízkém věku např. do 50 let věku).	Pokud je suspektní hereditární predispozice, měla by být žena odeslána k odborníkovi na konzultaci před rozhodnutím o používání jakékoli CHC
Migréna	Zvýšení frekvence nebo závažnosti migrény během používání CHC (což může být prodromální známka cévní mozkové příhody) může být důvodem okamžitého ukončení léčby
Další onemocnění související s nežádoucími cévními příhodami	Diabetes mellitus, hyperhomocysteinémie, chlopenní srdeční vada a fibrilace síní, dyslipoproteinémie a systémový lupus erytematodes.

Příznaky ATE

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

Příznaky cévní mozkové příhody mohou zahrnovat:

- náhlou necitlivost nebo slabost obličeje, 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 hlášeno zvýšené riziko karcinomu děložního hrdla při dlouhodobém užívání COC (>5 let), ale stále pokračují spory o tom, do jaké míry tento výsledek souvisí s dalšími zjištěnými faktory v oblasti sexuálního chování a dalšími faktory, jako například lidským papilloma virem (HPV).

Meta-analýza 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 případů u současných a dřívějších uživatelek COC je malé ve vztahu k celkovému riziku onemocnění. Tyto studie nepřinášejí důkaz o příčinném vztahu. Zjištěný rizikový trend může být způsoben časnější diagnostikou nádoru prsu u uživatelek COC, biologickými účinky COC či kombinací obou faktorů. Karcinom prsu diagnostikovaný u současných nebo minulých uživatelek bývá klinicky méně pokročilý než karcinom u žen, které COC nikdy neužívaly.

Ve vzácných případech byly u uživatelek COC diagnostikovány benigní jaterní tumory a ještě vzácněji maligní jaterní tumory. V ojedinělých případech vedly tyto tumory k život ohrožujícímu nitrobřišnímu krvácení. Objeví-li se silná bolest v 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 karcinomu endometria a ovarií. Zda toto platí i pro nízkodávkovaná COC, musí být ještě potvrzeno.

Ostatní stavy

Progestagenní složka přípravku Veyanne je antagonistou aldosteronu s draslík šetřícími vlastnostmi. Ve většině případů se neočekává zvýšení hladiny draslíku. V klinické studii však u některých pacientek s mírnou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin a současným užíváním draslík šetřících léčivých přípravků došlo během užívání drospirenonu k mírnému, ale ne signifikantnímu, zvýšení hladiny draslíku v séru. Proto doporučujeme kontrolovat sérové koncentrace draslíku během prvního užívacího cyklu u pacientek s renální nedostatečností a předchozí sérovou koncentrací draslíku v horní části referenčního rozsahu, a zvláště pak při současné aplikaci draslík šetřících přípravků. Viz také bod 4.5.

Ženy s projevem či rodinou anamnézou hypertriglyceridémie mohou mít při užívání COC zvýšené riziko pankreatitidy.

Přestože bylo u řady žen užívajících COC hlášeno mírné zvýšení krevního tlaku, klinicky významný vzestup krevního tlaku je vzácný. Pouze v těchto vzácných případech je odůvodněno vysazení COC.

Pokud se při použití COC u již dříve existující hypertenze objeví konstantně zvýšené hodnoty nebo významný vzestup krevního tlaku, které neodpovídají na antihypertenzní léčbu, COC je nutno vysadit. Uzná-li lékař za vhodné, COC lze opět nasadit, jestliže lze antihypertenzní terapií dosáhnout normálních hodnot krevního tlaku.

Zhoršení nebo první projev následujících stavů byl hlášen v souvislosti s těhotenstvím i užíváním COC, spojitost s COC však nebyla prokázána: žloutenka a/nebo svědění související s cholestázou, žlučové kameny, porfyrie, systémový lupus erytematodes, hemolyticko-uremický syndrom, Sydenhamova chorea, herpes gestationis, ztráta sluchu způsobená otosklerózou.

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

Přerušeni užívání COC může být nevyhnutelné při akutních nebo chronických poruchách jaterních funkcí, než se markery jaterních funkcí vrátí k normálním hodnotám. Přerušeni užívání COC rovněž vyžaduje

recidiva cholestatické žloutenky a/nebo pruritus související s cholestázou, které se poprvé objevily v těhotenství nebo během dřívějšího užívání pohlavních steroidů.

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

U souvislosti s užíváním COC bylo hlášeno zhoršení epilepsie, Crohnovy choroby a ulcerózní kolitidy.

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

Občas se může vyskytnout chloazma, zvláště u žen s anamnézou chloasma gravidarum. Ženy se sklony k chloazmatu se mají během užívání COC vyhýbat expozici slunečnímu a ultrafialovému záření.

Jedna růžová tableta tohoto léčivého přípravku obsahuje 44 mg monohydrátu laktózy, jedna bílá tableta obsahuje 89,5 mg laktózy. Ženy se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

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

Lékařské vyšetření / konzultace

Před prvním zahájením nebo znovuzahájením léčby přípravkem Veyanne má být získána kompletní anamnéza (včetně rodinné anamnézy) a musí být vyloučeno těhotenství. Má se změřit krevní tlak a má být provedeno tělesné vyšetření při zvažování kontraindikací (viz bod 4.3) a varování (viz bod 4.4). Je důležité, aby byla žena upozorněna na informace o žilní a arteriální trombóze, včetně rizika přípravku Veyanne v porovnání s dalšími typy CHC, na příznaky VTE a ATE, známé rizikové faktory a co by měla dělat v případě suspektní trombózy.

Žena také má 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 COC může být snížena například při vynechání účinné tablety (viz bod 4.2), v případě gastrointestinálních poruch při užívání tablet s léčivou látkou (viz bod 4.2) nebo při současném užívání dalších léků (viz bod 4.5).

Snížení kontroly cyklu

Při užívání všech kombinovaných perorálních kontraceptiv (COC) může dojít k nepravidelnému krvácení (špinění nebo krvácení z průniku), zvláště během prvních měsíců. Z toho důvodu má hledání příčiny nepravidelného krvácení smysl až po adaptačním intervalu přibližně tří cyklů.

Pokud nepravidelnosti v krvácení trvají či se vyskytnou po dosud pravidelných cyklech, je třeba zvážit nehormonální příčiny a provést odpovídající diagnostické kroky k vyloučení malignit nebo těhotenství. Mohou zahrnovat i kyretáž.

U některých žen nemusí dojít během placebového období ke krvácení z vysazení. Pokud byly tablety užívány podle pokynů popsaných v bodě 4.2, je otěhotnění ženy nepravděpodobné. Pokud však přípravek před absencí prvního pravidelného krvácení nebyl používán podle pokynů, či pokud dojde k vynechání dvou krvácení po sobě, před dalším užíváním přípravku je třeba vyloučit těhotenství.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Poznámka: aby byly zjištěny možné interakce, mají být prostudovány příbalové informace současně užívaných léků.

- Farmakodynamické interakce

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

Proto je třeba uživatelky přípravku Veyanne před zahájením léčby těmito kombinovanými léčebnými režimy převést na alternativní metodu antikoncepce (např. antikoncepci obsahující pouze progestagen nebo nehormonální metody antikoncepce). Přípravek Veyanne je možné znovu začít užívat 2 týdny po ukončení léčby těmito kombinovanými léčebnými režimy.

- Účinky jiných léčivých přípravků na přípravek Veyanne

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

Postup

Enzymová indukce může být pozorována již po několika dnech léčby. Maximální enzymová indukce je obvykle pozorována během několika týdnů. Po přerušení léčby může enzymová indukce přetrvávat po dobu 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 musí být používána po dobu léčby souběžně podávaným lékem a dalších 28 dní po ukončení léčby. Pokud léčba zasáhne do období ukončení užívání aktivních tablet COC ze stávajícího blistru, placebo tablety musí být vyrazeny a ihned má být zahájeno užívání dalšího blistru COC.

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 indukci), například:

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

Látky s různými účinky 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 plazmatické koncentrace estrogenu nebo progestinu nebo obou látek.

Ve studii s opakovanými dávkami kombinace drospirenon (3 mg/den) / ethinylestradiol (0,02 mg/den) došlo při souběžném podávání silného inhibitoru CYP3A4 ketokonazolu po dobu 10 dnů k 2,7násobnému zvýšení AUC(0-24hod) drospirenonu a 1,4násobnému zvýšení AUC(0-24hod) ethinylestradiolu.

Bylo zjištěno, že etorikoxib v dávkách 60 mg/den až 120 mg/den zvyšuje plazmatické koncentrace ethinylestradiolu 1,4 až 1,6krát při souběžném užívání s kombinovanými hormonálními kontraceptivy obsahujícími 0,035 mg ethinylestradiolu.

- Účinky přípravku Veyanne na jiné léčivé přípravky

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

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

Klinické údaje nasvědčují tomu, že ethinylestradiol inhibuje clearance substrátů CYP1A2, což vede k mírnému (např. u teofylinu) či střednímu (např. u tizanidinu) zvýšení jejich plazmatické koncentrace.

- Jiné formy interakce

U pacientek bez renální nedostatečnosti současné užívání drospirenonu a inhibitorů ACE nebo NSAID nemělo významný vliv na hladinu sérového draslíku. Nicméně současné užívání přípravku Veyanne s antagonisty aldosteronu nebo s draslík šetřícími diuretiky nebylo ověřováno. V tomto případě má být provedeno vyšetření sérového draslíku během prvního cyklu užívání. 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, plazmatických hladin

proteinů (vazebných) např. kortikosteroidy vázícího globulinu a lipid/lipoproteinové frakce, parametrů sacharidového metabolismu a parametrů koagulace a fibrinolýzy. Změny obvykle zůstávají v rozsahu normálních laboratorních hodnot. Drospirenon způsobuje zvýšení plasmatické aktivity reninu a plasmatického aldosteronu svoji mírnou antimineralokortikoidní aktivitou.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Přípravek Veyanne není indikován během těhotenství.

Pokud během užívání přípravku Veyanne dojde k otěhotnění, jeho další užívání musí být ihned ukončeno. Rozsáhlé epidemiologické studie však nezaznamenaly zvýšené riziko vrozených vad u dětí narozených ženám užívajícím COC před otěhotněním, ani teratogenní vliv COC neúmyslně užívaných v časném těhotenství.

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

Dostupné údaje týkající se užívání přípravku Veyanne během těhotenství jsou příliš omezené, než aby bylo možno udělat závěry o jeho negativním vlivu na těhotenství, zdraví plodu nebo novorozence. Doposud nejsou k dispozici žádné relevantní epidemiologické údaje.

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

Kojení

Kojení může být ovlivněno kombinovanými perorálními kontraceptivy, které mohou snížit množství mateřského mléka a změnit jeho složení. Užívání kombinované perorální antikoncepce tedy obecně nelze doporučit, dokud kojící matka dítě zcela nepřevadla na umělou stravu. Malé množství kontracepčních steroidů a /nebo jejich metabolitů může být při užívání COC vylučováno do mléka. Tato množství mohou mít vliv na dítě.

Fertilita

Přípravek Veyanne je indikován k prevenci otěhotnění. Informace ohledně obnovení fertility viz bod 5.1.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit a používat stroje nebyly provedeny. Žádné účinky na schopnost řídit vozidlo nebo obsluhovat stroje nebyly u uživatelů COC pozorovány.

4.8 Nežádoucí účinky

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

Během užívání přípravku Veyanne byly hlášeny následující nežádoucí účinky:

Následující tabulka uvádí nežádoucí účinky podle tříd orgánových systémů databáze MedDRA (MedDRA SOCs). Frekvence jsou založené na údajích z klinických studií. K popisu reakcí a souvisejících stavů byly použity nejvhodnější termíny dle MedDRA.

Nežádoucí reakce spojené s užíváním přípravku Veyanne jako perorální antikoncepce nebo k léčbě mírné acne vulgaris podle tříd orgánových systémů a terminologie MedDRA.

Třída orgánových systémů (verze MedDRA 9.1)	Časté (≥ /100 až < 1/10)	Méně (≥1/1000 >1/100)	časté až	Vzácné (≥1/10000 > 1/1000)	až Není známo dostupných údajů nelze určit)
Infekce a infestace				kandidóza	
Poruchy krve a lymfatického systému				anémie trombocytémie	
Poruchy imunitního systému				alergická reakce	hypersenzitivní exacerbace příznaků dědičného a získaného angioedému
Endokrinní poruchy				endokrinní porucha	
Poruchy metabolismu a výživy				zvýšená chuť k jídlu anorexie hyperkalemie hyponatremie	
Psychiatrické poruchy	emoční labilita	deprese nervozita somnia		anorgasmie nespavost	
Poruchy nervového systému	bolesti hlavy	závratě parestézie		vertigo třes	
Poruchy oka				zánět spojivek suché oči oční poruchy	
Srdeční poruchy				tachykardie	
Cévní poruchy		migréna křečové žíly hypertenze		flebitida cévní porucha epistaxe synkopa arteriální tromboembolismus žilní tromboembolismus	

Gastrointestinální poruchy	nauzea	bolesti břicha zvracení dyspepsie flatulence gastritida průjem	zvětšené břicho gastrointestinální poruchy plynatost hiátová hernie orální kandidóza zácpa pocit sucha v ústech	
Poruchy jater a žlučových cest			bolesti žlučníku cholecystitida	
Poruchy kůže a podkožní tkáně		akné svědění vyrážka	chloazma ekzém alopecie akneiformní dermatitis suchá kůže erythema nodosum	erythema multiforme
			hypertrichóza kožní poruchy kožní strie kontaktní dermatitida fotosenzitivní dermatitida kožní uzlíky	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		bolest v zádech bolest v končetinách svalové křeče		

Poruchy reprodukčního systému a prsu	bolest prsou metroragie* amenorea	vaginální kandidóza pánevní bolesti zvětšení prsů fibrocystické onemocnění prsu děložní/vaginální krvácení* výtok z genitálií návaly horka vaginítida poruchy menstruace dysmenorea hypomenorea menoragie suchost pochvy suspektní nález ve stěru Pap snížení libida	dyspareunie vulvovaginitida krvácení po pohlavním styku krvácení z vysazení cysta v prsu hyperplazie prsu novotvary prsu cervikální polyp atrofie endometria ovariální cysty zvětšení dělohy	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		astenie zvýšené pocení edém (celkový edém, periferní edém, edém obličeje)	malátnost	
Vyšetření		zvýšení tělesné hmotnosti	snížení tělesné hmotnosti	

* nepravidelnosti krvácení obvykle vymizí během další léčby

Popis vybraných nežádoucích účinků

U žen užívajících CHC bylo pozorováno zvýšené riziko arteriálních a žilních trombotických a tromboembolických příhod, včetně infarktu myokardu, cévní mozkové příhody, tranzitorních ischemických atak, žilní trombózy a plicní embolie a je podrobněji popsáno v bodě 4.4.

Následující závažné nežádoucí účinky byly hlášeny u žen užívajících COC, které jsou podrobněji uvedeny v bodě 4.4:

- žilní tromboembolické poruchy;
- arteriální tromboembolické poruchy;
- hypertenze;
- tumory jater;
- výskyt nebo zhoršování stavů, kde spojitost s COC není jasná: Crohnova choroba, ulcerózní kolitida, epilepsie, děložní myom, porfyrie, systémový lupus erytematodes, herpes gestationis, Sydenhamova chorea, hemolyticko-uremický syndrom, cholestatická žloutenka;
- chloazma;
- Akutní nebo chronické poruchy funkce jater si mohou vyžádat přerušování užívání COC, dokud se hodnoty ukazatelů jaterní funkce nevrátí do normálních hodnot.

U uživatelů perorální antikoncepce 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. Další informace viz body 4.3 a 4.4.

Interakce

Následkem interakcí jiných léků (enzymových induktorů) s perorálními kontraceptivy může být krvácení z průniku a/nebo selhání kontracepčního účinku (viz bod 4.5).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

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

4.9 Předávkování

S předávkováním přípravkem Veyanne nejsou dosud žádné zkušenosti. Na základě zkušeností s ostatními perorálními kombinovanými kontraceptivy by se v tomto případě mohly vyskytnout tyto příznaky: nauzea, zvracení a krvácení z vysazení. Krvácení z vysazení se může vyskytnout i u dívek, které ještě nemají menstruaci, pokud by nedopatřením užily tento léčivý přípravek. Antidotum neexistuje a další léčba by měla být symptomatická.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Gestageny a estrogény, fixní kombinace, ATC kód: G03AA12

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

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

Antikoncepční účinek přípravku Veyanne je založen na spolupůsobení různých faktorů. Nejdůležitějším z nich se zdá být inhibice ovulace a změny endometria.

Během tří cyklů trvající studie sledující inhibici ovulace a porovnávající podávání drospirenonu 3 mg / ethinylestradiolu 0,020 mg ve 24denním dávkovacím režimu oproti 21dennímu dávkovacímu režimu, vykázal 24denní režim větší potlačení vývoje folikulů. Po úmyslně vyvolaných chybách dávkování během třetího cyklu léčby se u více žen ve 21denním režimu prokázala ovariální aktivita, včetně zvýšeného rizika ovulace, ve srovnání se ženami užívajícími 24denní režim. Ovariální aktivita se vrátila na úroveň před léčbou během cyklu po ukončení léčby u 91,8 % žen, které užívaly 24denní režim.

Přípravek Veyanne je kombinované perorální kontraceptivum obsahující ethinylestradiol a gestagen drospirenon. V terapeutických dávkách má drospirenon také antiandrogenní a mírné antimineralkortikoidní vlastnosti. Nemá estrogení, glukokortikoidní ani antiglukokortikoidní aktivitu. Tím má drospirenon farmakologický profil výrazně podobný přirozenému hormonu progesteronu.

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

Byly provedeny dvě multicentrické, dvojitě zaslepené, randomizované a placebem kontrolované studie ke stanovení účinnosti a bezpečnosti přípravku Veyanne u žen se středně závažným acne vulgaris. Po šesti měsících léčby přinesl přípravek Veyanne, ve srovnání s placebem, statisticky významné snížení výskytu zánětlivých lézí o 15,6 % (49,3 % vs. 33,7 %), nezáánětlivých lézí o 18,5 % (40,6 % vs. 22,1 %), a lézí celkem o 16,5 % (44,6 % vs. 28,1 %), jakož i vyšší procento pacientek s hodnocením „čistá“ nebo „téměř čistá“ na stupnici ISGA (18,6 % vs. 6,8 %).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Drospirenon

Absorpce

Perorálně 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 perorálním podání klesá sérová hladina drospirenonu s konečným poločasem 31 hodin. Drospirenon je vázán na sérový albumin, není vázán na pohlavní hormony vázící globulin (SHBG) ani na kortikosteroidy vázící globulin (CBG). Jen 3 – 5 % celkové sérové koncentrace léčivé látky je přítomno ve formě volného steroidu. Ethinylestradiolem indukované zvýšení SHBG neovlivňuje vazbu drospirenonu na sérové proteiny. Průměrný distribuční objem drospirenonu je $3,7 \pm 1,2$ l/kg.

Biotransformace

Drospirenon je po perorálním podání z velké části metabolizován. Nejdůležitějšími metabolity v plazmě jsou kyselá forma drospirenonu vzniklá otevřením laktonového kruhu a 4,5-dihydro-drospirenon-3-sulfát, vznikající redukcí a následnou sulfatací.

Drospirenon je též předmětem oxidativního metabolismu katalyzovaného CYP3A4.

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

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. Metabolity jsou vylučovány stolicí a močí v poměru 1,2 až 1,4. Poločas vylučování metabolitů močí a stolicí je asi 40 hodin.

Rovnovážný stav

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

Zvláštní skupiny pacientů

Vliv poruchy funkce ledvin

Sérové hladiny drospirenonu v rovnovážném stavu u žen s mírnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu CLcr 50-80 ml/min) byly srovnatelné s ženami, jejichž funkce ledvin byla normální. U žen se středně závažnou poruchou funkce ledvin (Clcr 30-50 ml/min) byly sérové hladiny drospirenonu v průměru o 37 % vyšší ve srovnání s ženami s normální funkcí ledvin. Léčba drospirenonem u žen s mírnou až středně těžkou poruchou funkce ledvin byla také dobře tolerována. Léčba drospirenonem nevykazovala žádný klinicky významný účinek na sérovou koncentraci draslíku.

Vliv poruchy funkce jater

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

Etnické skupiny

Nebyly pozorovány žádné klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice drospirenonu nebo ethinylestradiolu mezi bílými ženami a Japonkami.

Ethinylestradiol

Absorpce

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

Distribuce

Sérové koncentrace ethinylestradiolu klesají ve dvou fázích, konečná dispoziční fáze je charakterizována poločasem přibližně 24 hodin. Ethinylestradiol je vysoce, ale nespecificky vázán na sérový albumin (přibližně 98,5 %) a indukuje vzestup sérové koncentrace SHBG. Distribuční objem byl stanoven na cca 5 l/kg.

Biotransformace

Ethinylestradiol podléhá signifikantnímu metabolismu prvního průchodu v tenkém střevě a játrech. Ethinylestradiol je primárně metabolizován aromatickou hydroxylací, ale vzniká velké množství různých hydroxylovaných a methylovaných metabolitů a tyto se vyskytují jako volné metabolity nebo jako konjugáty s glukuronidy a sulfáty. Metabolická clearance ethinylestradiolu je asi 5 ml/min/kg. In vitro je ethinylestradiol reverzibilním inhibitorem CYP2C19, CYP1A1 a CYP1A2, a pevně vázaným inhibitorem CYP3A4/5, CYP2C8 a CYP2J2.

Eliminace

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

Rovnovážný stav

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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 Veyanne, byly pozorovány účinky na diferenciaci pohlaví u plodů potkanů, ale nikoliv u plodů opic. Studie posuzující riziko pro životní prostředí ukázaly, že ethinylestradiol a drospirenon mají potenciál představovat riziko pro vodní prostředí (viz bod 6.6).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Potahované tablety s léčivou látkou (růžové):

Jádro tablety:

Monohydrát laktózy
Předbobtnalý kukuřičný škrob
Povidon
K-30 (E1201)
Sodná sůl kroskarmelózy
Polysorbát 80
Magnesium-stearát (E572)

Potahová vrstva tablety:

Polyvinylalkohol
Oxid titaničitý (E 171)
Makrogol 3350
Mastek
Žlutý oxid železitý (E172)
Červený oxid železitý (E172)
Černý oxid železitý (E172)

Potahované placebo tablety (bílé):

Jádro tablety:

Laktóza
Povidon K-30(E1201)
Magnesium-stearát (E572)

Potahová vrstva tablety:

Polyvinylalkohol
Oxid titaničitý (E171)
Makrogol 3350 Mastek

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Čirý až lehce neprůhledný PVC/PVdC/AL blistr. Jeden blistr obsahuje 24 růžových potahovaných tablet s léčivou látkou a 4 bílé potahované placebo tablety.

Velikosti balení:

- 1 x 28 potahovaných tablet
- 3 x 28 potahovaných tablet
- 6 x 28 potahovaných tablet
- 13 x 28 potahovaných tablet

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Tento léčivý přípravek může představovat riziko pro životní prostředí (viz bod 5.3). Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Theramex Ireland Limited, 3rd Floor, Kilmore House, Park Lane, Spencer Dock, Dublin 1, DO1 YE64, Irsko

8. REGISTRACNÍ ČÍSLO(A)

17/510/12-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 29. 8. 2012

Datum posledního prodloužení registrace: 31. 3. 2017

10. DATUM REVIZE TEXTU

19. 11. 2024