

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Yadine

0,03 mg/3 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 0,030 mg etinylestradiolu a 3 mg drospirenónu.

Pomocná látka so známym účinkom: laktóza 46 mg (ako 48,17 mg laktózy, monohydrátu)

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Slabo žlté okrúhle tablety s konvexnými plochami, na jednej strane označené písmenami „DO“ v pravidelnom šesťuholníku.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Perorálna antikoncepcia.

Pri rozhodovaní o predpísaní lieku Yadine sa majú zväžiť aktuálne rizikové faktory u danej ženy, najmä tie, ktoré sú spojené s venóznou tromboembóliou (VTE), a ako je riziko vzniku VTE pri užívaní Yadine porovnateľné s inou kombinovanou hormonálnou antikoncepciou (Combined Hormonal Contraceptives, CHC) pozri časti 4.3 a 4.4.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Spôsob podávania

Perorálne použitie

Dávkovanie

Ako užívať Yadine

Tablety sa musia užívať každý deň v približne rovnaký čas, zapíjajú sa podľa potreby malým množstvom tekutiny, v poradí naznačenom na blistri. Počas 21 po sebe nasledujúcich dní sa užíva jedna tableta denne. Užívanie z ďalšieho balenia sa začína po sedemdňovom intervale bez užívania tabliet, počas tejto doby zvyčajne dôjde ku krvácaniu z vysadenia. Toto sa zvyčajne objaví na 2. – 3. deň po užití poslednej tablety a nemusí skončiť pred začatím užívania tabliet ďalšieho balenia.

Ako začať s užívaním Yadine

- Ak sa predtým hormonálna antikoncepcia nepoužila (v predchádzajúcom mesiaci)

Užívanie tabliet sa musí začať v prvý deň prirodzeného cyklu ženy (t.j. v prvý deň jej menštruačného krvácania).

- Prechod z inej kombinovanej hormonálnej antikoncepcie (kombinovaná hormonálna perorálna antikoncepcia (combined oral contraceptive - COC), vaginálny krúžok alebo transdermálna náplast’).

Používateľka má prednostne začať užívať Yadine deň po užití poslednej aktívnej tablety (poslednej tablety obsahujúcej liečivo) jej predchádzajúcej COC, ale najneskôr v deň, ktorý nasleduje po zvyčajnom intervale bez užívania tabliet alebo po období užívania tabliet bez obsahu hormónov jej predchádzajúcej COC. Ak sa predtým používal antikoncepčný vaginálny krúžok alebo transdermálna náplast’, používateľka má začať užívať Yadine najlepšie v deň odstránenia, ale najneskôr v deň plánovanej ďalšej aplikácie.

- Prechod z metódy používajúcej len gestagén (tabletká s obsahom gestagénu, injekcia, implantát, obsahujúce len gestagén) alebo z vnútromaternicového telieska uvoľňujúceho len gestagén (IUS).

Z tabletky obsahujúcej len gestagén môže žena prejsť na užívanie Yadine kedykoľvek (z implantátu alebo IUS v deň jeho vyňatia, z injekcie v deň, kedy sa má aplikovať ďalšia injekcia), ale v každom z týchto prípadov ju treba poučiť, aby počas prvých 7 dní užívania tabliet použila navyše bariérovú metódu.

- Užívanie po potrate v prvom trimestri

Používateľka môže začať užívať liek okamžite. V tomto prípade nemusí používať ďalšie antikoncepčné opatrenia.

- Užívanie po pôrode alebo potrate v druhom trimestri

Používateľke treba odporučiť, aby začala užívať liek medzi 21. až 28. dňom po pôrode alebo po potrate v druhom trimestri. Keď začne užívať liek neskôr, musí byť poučená, aby počas prvých 7 dní použila navyše bariérovú metódu antikoncepcie. Ak však už predtým došlo k pohlavnému styku, musí sa pred začatím užívania kombinovanej perorálnej antikoncepcie vylúčiť gravidita alebo používateľka musí vyčekať na prvé menštruačné krvácanie.

Dojčiace ženy, pozri časť 4.6.

Postup pri vynechaní tabliet

Ak sa používateľka oneskorí s užitím ktorejkoľvek tablety o **menej ako 12 hodín**, antikoncepčná ochrana nie je narušená. Používateľka musí užiť tabletu hneď ako si spomenie, a ďalšie tablety musí užiť vo zvyčajnom čase.

Ak sa oneskorí s užitím ktorejkoľvek tablety o **viac ako 12 hodín**, antikoncepčná ochrana môže byť znížená. Postup pri vynechaní tabliet sa môže riadiť podľa nasledovných dvoch základných pravidiel:

1. užívanie tabliet sa nesmie nikdy prerušiť na dlhšie ako 7 dní
2. na dosiahnutie zodpovedajúcej supresie osi hypotalamus-hypofýza-ováriá sa vyžaduje nepretržité sedemdnňové užívanie tabliet.

V súlade s tým sa v bežnej praxi môžu poskytnúť nasledovné odporúčania:

- 1. týždeň

Používateľka musí užiť poslednú vynechanú tabletu hneď ako si spomenie, aj keby to znamenalo užitie dvoch tabliet súčasne. Potom pokračuje v užívaní tabliet vo zvyčajnom čase. Navyše je

potrebné používať v nasledujúcich siedmich dňoch bariérovú metódu antikoncepcie, ako napr. prezervatív. Ak došlo v predchádzajúcich siedmich dňoch k pohlavnému styku, musí sa zväžiť možnosť gravidity. Čím viac tabliet sa vynechalo a čím viac sa vynechanie užitia blíži k pravidelnému intervalu bez užívania, tým vyššie je riziko gravidity.

- 2. týždeň

Používateľka musí užiť poslednú vynechanú tabletu hneď ako si spomenie, aj keby to znamenalo užitie dvoch tabliet súčasne. Potom pokračuje v užívaní tabliet vo zvyčajnom čase. Ak žena užívala tablety počas siedmich dní pred prvou vynechanou tabletou správne, ďalšie antikoncepcné opatrenia nie sú potrebné. Ak však vynechala viac ako jednu tabletu, musí sa jej odporučiť použitie ďalšieho opatrenia počas siedmich dní.

- 3. týždeň

Vzhľadom na nastávajúci interval bez užívania tabliet je bezprostredné nebezpečenstvo zníženia spoľahlivosti antikoncepcie. Aj tak však možno upravením schémy užívania predísť zníženiu antikoncepcnej ochrany. Ak sa pacientka bude riadiť niektorým z dvoch nasledovných možných postupov, nie je potrebné používať ďalšie antikoncepcné opatrenia za predpokladu, že počas siedmich dní pred vynechaním prvej tablety užila všetky tablety správne. Ak to tak nie je, musí používateľka zvoliť prvú z nasledujúcich dvoch možností a použiť navyše ďalšie antikoncepcné opatrenia počas nasledujúcich siedmich dní.

1. Používateľka musí užiť poslednú vynechanú tabletu hneď ako si spomenie, aj keby to znamenalo užitie dvoch tabliet súčasne. Potom pokračuje v užívaní tabliet vo zvyčajnom čase. Užívanie tabliet z nasledujúceho blistra potom musí začať okamžite po využití predchádzajúceho, t.j. medzi baleniami nie je žiadna prestávka. Krvácanie z vysadenia sa pravdepodobne nedostaví pred doužívaním tabliet z druhého balenia, ale počas užívania tabliet môže nastať špinenie alebo medzimenštruačné krvácanie.
2. Používateľke možno tiež poradiť, aby prerušila užívanie tabliet zo súčasne používaného blistra. Potom sa musí dodržať interval najviac siedmich dní bez užívania tabliet vrátane dní, kedy sa tablety vynechali a následne pokračuje v užívaní tabliet z ďalšieho blistra.

Ak používateľka zabudne užiť tablety a následne sa nedostaví krvácanie z vysadenia v prvom normálnom intervale bez užívania tabliet, musí sa zväžiť možnosť gravidity.

Postup v prípade gastrointestinálnych ťažkostí

V prípade závažných gastrointestinálnych ťažkostí (napr. vracania alebo hnačky) nemusí byť vstrebávanie úplné a musia sa použiť ďalšie antikoncepcné opatrenia. Ak počas 3-4 hodín po užití tablety dôjde k vracaniu, musí sa čo najskôr užiť nová (náhradná) tableta. Ak je to možné, nová tableta sa má užiť do 12 hodín od zvyčajného času užívania tablety. V prípade, že uplynulo viac ako 12 hodín, ohľadom vynechaných tabliet sa postupuje podľa pokynov, uvedených v časti 4.2 „Postup pri vynechaní tabliet“. Ak žena nechce meniť zvyčajnú schému užívania tabliet, musí užiť navyše tabletu (tablety) z ďalšieho blistra.

Ako posunúť krvácanie z vysadenia

Ak si používateľka praje oddialiť menštruáciu, musí pokračovať v užívaní tabliet z ďalšieho blistra Yadine bez prestávky. Oddaľovať menštruáciu možno až do využití druhého balenia. Počas tohto času sa u ženy môže objaviť medzimenštruačné krvácanie alebo špinenie. Po zvyčajnom sedemdňovom intervale bez užívania tabliet sa potom obnoví pravidelné užívanie Yadine.

Ak si používateľka praje presunúť menštruáciu na iný deň v týždni, než na aký je zvyknutá v doterajšej schéme užívania, možno jej odporučiť, aby skrátila interval bez užívania tabliet o toľko dní, o koľko si praje. Čím kratší bude interval, tým väčšie je riziko, že nedôjde ku krvácaniu

z vysadenia a že počas užívania nasledujúceho balenia sa vyskytne medzimenštručné krvácanie a špinenie (podobne ako pri oddialení menštruácie).

Dodatočné informácie o použití u osobitných populácií

Pediatrická populácia

Yadine je indikovaná až po menarché. Údaje z epidemiologických štúdií u viac ako 2000 dospievajúcich žien mladších ako 18 rokov nepreukazujú rozdiel v bezpečnosti a účinnosti Yadine medzi touto mladou vekovou skupinou a ženami nad 18 rokov.

Staršie pacientky

Yadine nie je indikovaná po menopauze.

Pacientky s poruchou funkcie pečene

Yadine je kontraindikovaná u pacientok so závažným ochorením pečene. Pozri tiež časti 4.3 a 5.2.

Pacientky s poruchou funkcie obličiek

Yadine je kontraindikovaná u pacientok so závažným ochorením obličiek alebo akútnym zlyhaním obličiek. Pozri tiež časti 4.3 a 5.2.

4.3 Kontraindikácie

Kombinovaná hormonálna antikoncepcia (CHC) sa nesmie používať v nasledujúcich podmienkach. Ak sa niektorý z týchto stavov objaví prvýkrát v priebehu používania CHC, používanie sa musí okamžite prerušiť.

- Prítomnosť alebo riziko vzniku venózneho tromboembólie (VTE)
 - Venózna tromboembólia - prítomná VTE (liečená antikoagulantami) alebo v anamnéze (napr. trombóza hlbokých žíl [DVT] alebo pľúcna embólia [PE]).
 - Známa dedičná alebo získaná predispozícia na vznik venózneho tromboembólie, ako napríklad rezistencia voči APC (vrátane faktora V Leiden), deficiencia antitrombínu-III, deficiencia proteínu C, deficiencia proteínu S.
 - Závažný chirurgický zákrok s dlhodobou imobilizáciou (pozri časť 4.4).
 - Vysoké riziko vzniku venózneho tromboembólie z dôvodu prítomnosti viacerých rizikových faktorov (pozri časť 4.4).
- Prítomnosť alebo riziko vzniku arteriálnej tromboembólie (ATE)
 - Arteriálna tromboembólia - prítomná arteriálna tromboembólia, arteriálna tromboembólia v anamnéze (napríklad infarkt myokardu) alebo stav, ktorý je jej skorým príznakom (napríklad *angina pectoris*).
 - Cievne mozgové ochorenie - prítomná cievna mozgová príhoda, cievna mozgová príhoda v anamnéze alebo stav, ktorý je jej skorým príznakom (napríklad prechodný ischemický záchvat, TIA).
 - Známa dedičná alebo získaná predispozícia na vznik arteriálnej tromboembólie, ako napríklad hyperhomocysteinémia a antifosfolipidové protilátky (antikardiolipínové protilátky, lupusové antikoagulantium).
 - Migréna s ložiskovými neurologickými symptómami v anamnéze.
 - Vysoké riziko vzniku arteriálnej tromboembólie z dôvodu viacerých rizikových faktorov (pozri časť 4.4) alebo prítomnosti jedného závažného rizikového faktora, ako napríklad:
 - diabetes mellitus s cievnyimi symptómami,
 - závažná hypertenzia,
 - závažná dyslipoproteinémia.
- Závažné ochorenie pečene, prítomné alebo v anamnéze, až do návratu pečenevých funkcií na referenčné hodnoty.
- Závažná obličková nedostatočnosť alebo akútne zlyhanie obličiek.

- Existujúce nádory pečene (benígne alebo malígne) alebo ich výskyt v anamnéze.
- Diagnostikované malignity závislé od pohlavných steroidov alebo podozrenie na ne (napr. pohlavných orgánov alebo prsníka).
- Vaginálne krvácanie s nediagnostikovanou príčinou.
- Precitlivosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Súbežné užívanie Yadine s liekmi obsahujúcimi ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir, liekmi obsahujúcimi glekaprevir/pibrentasvir alebo sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir je kontraindikované (pozri časť 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Upozornenia

- Ak je prítomný ktorýkoľvek zo stavov alebo rizikových faktorov uvedených nižšie, vhodnosť užívania Yadine sa má s danou ženou prekonzultovať.
- Ženu treba upozorniť, že ak dôjde k zhoršeniu alebo prvému prejavu ktoréhokoľvek z týchto stavov alebo rizikových faktorov, má sa obrátiť na svojho lekára, ktorý určí, či má ukončiť užívanie Yadine.
- V prípade výskytu VTE alebo ATE alebo podozrenia na ne sa musí CHC vysadiť. Ak sa začne s antikoagulačnou liečbou, musí sa z dôvodu jej teratogenity (deriváty kumarínu) použiť vhodná alternatívna antikoncepcia.
- Poruchy cirkulácie

Riziko vzniku venózneho tromboembólie (VTE)

Používanie ktorejkoľvek kombinovanej hormonálnej antikoncepcie (CHC) zvyšuje riziko vzniku venózneho tromboembólie (VTE) v porovnaní jej nepoužívaním. **Lieky, ktoré obsahujú levonorgestrel, norgestimát alebo noretisterón, sú spojené s najnižším rizikom vzniku VTE. Ostatné lieky, ako je Yadine, môžu toto riziko zvyšovať až dvojnásobne. Rozhodnutie používať ktorýkoľvek iný liek, ako liek s najnižším rizikom výskytu VTE, sa má urobiť len po konzultácii s danou ženou, aby sa zaručilo, že rozumie riziku výskytu VTE pri používaní Yadine, ako jej aktuálne rizikové faktory ovplyvňujú toto riziko, a že riziko vzniku VTE je najvyššie v prvom roku používania CHC. Sú taktiež aj určité dôkazy o tom, že sa toto riziko zvyšuje pri opätovnom začatí používania CHC po prerušení používania trvajúcim 4 týždne alebo dlhšie.**

U približne 2 z 10 000 žien, ktoré nepoužívajú CHC a nie sú gravidné, vznikne VTE v priebehu jedného roka. Avšak u každej jednej ženy môže byť toto riziko oveľa vyššie v závislosti od prítomných rizikových faktorov (pozri nižšie).

Odhaduje sa¹, že VTE sa vyskytne v priebehu jedného roka u 9 až 12 žien z 10 000 žien, ktoré používajú CHC obsahujúcu drospirenón, v porovnaní s približne 6² ženami, ktoré používajú CHC obsahujúcu levonorgestrel.

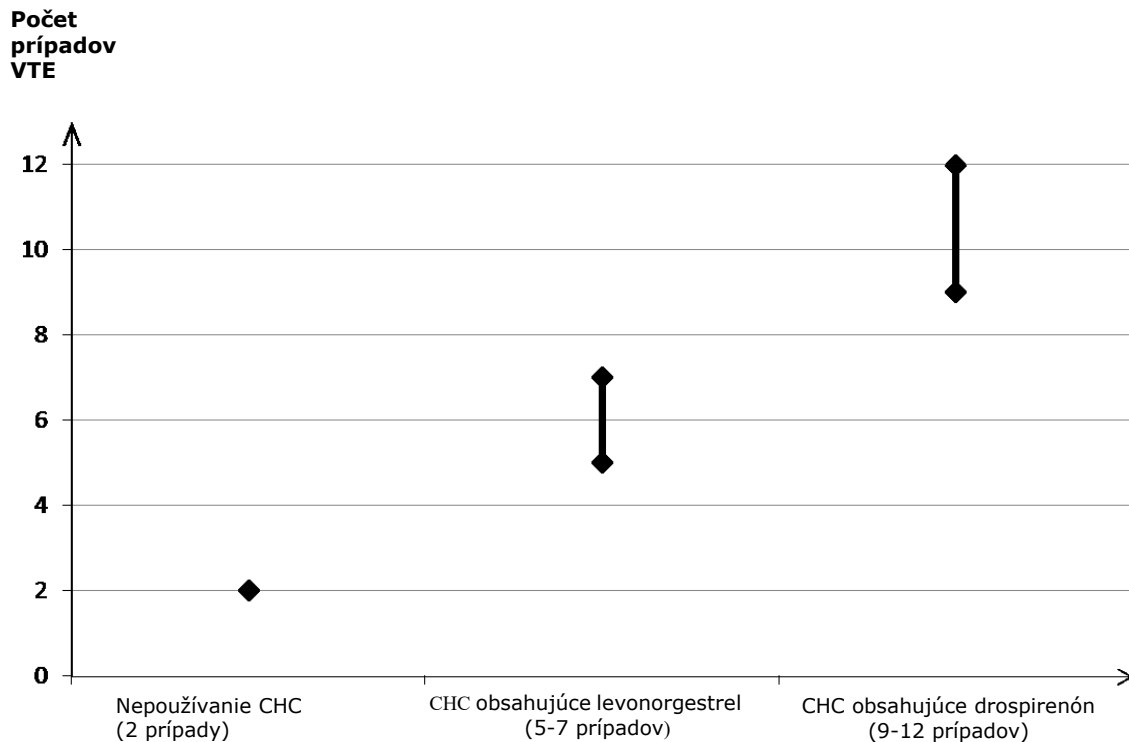
V oboch prípadoch je počet výskytov VTE za rok nižší ako počet očakávaný u žien počas gravidity alebo v období po pôrode.

VTE sa môže v 1 až 2 % prípadov skončiť smrťou.

¹ Tieto incidencie boli odhadnuté zo všetkých údajov z epidemiologických štúdií, použitím relatívnych rizík pre rôzne lieky v porovnaní s CHC obsahujúcimi levonorgestrel.

² Stredný bod rozpätia 5-7 (prípadov) na 10 000 ženských rokov (ŽR), založený na relatívnom riziku kombinovanej hormonálnej antikoncepcie (CHC) obsahujúcej levonorgestrel oproti 2,3 až 3,6 u nepoužívateľiek.

Počet prípadov VTE na 10 000 žien v priebehu jedného roka



U používateľiek CHC bol mimoriadne zriedkavo hlásený výskyt trombózy v iných krvných cievach, napr. v pečenoých, mezenterických, obličkových alebo sietnicových žilách a tepnách.

Rizikové faktory vzniku VTE

Riziko vzniku venózných tromboembolických komplikácií u používateľiek CHC sa môže značne zvýšiť v prípade ženy s ďalšími rizikovými faktormi, najmä ak má viacero rizikových faktorov (pozri tabuľku).

Yadine je kontraindikovaná, ak má žena viacero rizikových faktorov, ktoré ju vystavujú vysokému riziku vzniku venóznej trombózy (pozri časť 4.3). Ak má žena viac ako jeden rizikový faktor, zvýšenie rizika môže byť väčšie než súčet jednotlivých faktorov - v takomto prípade sa má zvážiť jej celkové riziko výskytu VTE. Ak sa pomer prínosov a rizík považuje za negatívny, CHC sa nesmie predpisovať (pozri časť 4.3).

Tabuľka: Rizikové faktory pre vznik VTE

Rizikový faktor	Komentár
Obezita (index telesnej hmotnosti nad 30 kg/m ²)	Riziko sa výrazne zvyšuje so zvyšovaním BMI. Obzvlášť dôležité je to zvážiť, ak sú prítomné aj ďalšie rizikové faktory.
Dlhodobá imobilizácia, závažný chirurgický zákrok, akýkoľvek chirurgický zákrok na nohách alebo panve, neurochirurgický zákrok alebo závažný úraz.	V týchto prípadoch sa odporúča prerušiť používanie tablety (v prípade plánovaného chirurgického zákroku najmenej štyri týždne pred zákrokom) a pokračovať v ňom najskôr dva týždne po úplnom obnovení pohyblivosti. Má sa používať iný spôsob antikoncepcie, aby sa zabránilo neželanej gravidite.
Poznámka: dočasná imobilizácia vrátane cestovania leteckou dopravou trvajúcou >4 hodiny môže byť tiež rizikovým faktorom pre vznik VTE,	Ak sa užívanie Yadine nepreruší včas, má sa zvážiť antitrombotická liečba.

najmä u žien s ďalšími rizikovými faktormi.	
Pozitívna rodinná anamnéza (akýkoľvek výskyt venózne tromboembólie u súrodenca alebo rodiča, najmä v relatívne skorom veku, napr. do 50 rokov).	Ak existuje podozrenie na dedičnú predispozíciu, žena sa má pred rozhodnutím o používaní ktorejkoľvek CHC poradiť s odborným lekárom.
Iné zdravotné stavy spojené s VTE	Rakovina, systémový lupus erythematosus, hemolyticko-uremický syndróm, chronické zápalové ochorenie čriev (Crohnova choroba alebo ulcerózna kolitída) a kosáčikovitá anémia
Zvyšujúci sa vek	Najmä nad 35 rokov

Neexistuje žiadna zhoda ohľadom možnej úlohy krčových žíl a povrchovej tromboflebitídy pri vzniku alebo progresii venózne trombozy.

Musí sa zväziť zvýšené riziko vzniku tromboembólie počas gravidity a najmä počas 6-týždňového obdobia šestonedelia (informácie o „Fertilite, gravidite a laktácii“, pozri časť 4.6).

Príznaky VTE (trombóza hlbkových žíl a pľúcna embólia)

Žena má byť poučená, aby v prípade príznakov vyhľadala okamžitú lekársku pomoc a informovala zdravotníckeho pracovníka, že používa CHC.

Príznaky trombozy hlbkových žíl (DVT) môžu zahŕňať:

- jednostranný opuch nohy a/alebo chodidla alebo pozdĺž žily v nohe,
- bolesť alebo citlivosť v nohe, ktorú možno pociťovať iba v stoji alebo pri chôdzi,
- zvýšené teplo v postihnutej nohe, sčervenanie alebo zmena sfarbenia pokožky na nohe.

Príznaky pľúcnej embólie (PE) môžu zahŕňať:

- náhly nástup nevysvetliteľnej dýchavičnosti alebo rýchleho dýchania,
- náhly kašeľ, ktorý môže súvisieť s hemoptýzou,
- ostrú bolesť v hrudníku,
- závažný pocit točenia hlavy alebo závrat,
- rýchly alebo nepravidelný srdcový rytmus.

Niektoré z týchto príznakov (napríklad „dýchavičnosť“, „kašeľ“) sú nešpecifické a môžu byť nesprávne interpretované ako bežnejšie alebo menej závažné udalosti (napríklad infekcie dýchacích ciest).

Medzi ďalšie prejavy vaskulárnej oklúzie môžu patriť: náhla bolesť, opuch a mierne zmodranie niektorej končatiny.

Ak dôjde k oklúzii v oku, medzi symptómy môžu patriť bezbolestné rozmazané videnie, ktoré môže postupne prechádzať až do straty zraku. Niekedy môže dôjsť k strate zraku takmer okamžite.

Riziko vzniku arteriálnej tromboembólie (ATE)

Epidemiologické štúdie spájajú používanie CHC so zvýšeným rizikom vzniku arteriálnej tromboembólie (infarkt myokardu) alebo cievnej mozgovej udalosti (napr. prechodný ischemický záchvat, cievna mozgová príhoda). Arteriálne tromboembolické udalosti sa môžu končiť smrťou.

Rizikové faktory pre vznik ATE

Riziko vzniku arteriálnych tromboembolických komplikácií alebo cerebrovaskulárnej udalosti u používateľiek CHC sa zvyšuje u žien s rizikovými faktormi (pozri tabuľku). Yadine je kontraindikovaná, ak má žena jeden závažný alebo viacero rizikových faktorov vzniku ATE, ktoré ju vystavujú vysokému riziku vzniku arteriálnej trombozy (pozri časť 4.3). Ak má žena viac než jeden rizikový faktor, zvýšenie rizika môže byť väčšie než súčet jednotlivých faktorov - v takomto prípade sa má zväziť jej celkové riziko. Ak sa pomer prínosov a rizík považuje za negatívny, CHC sa nesmie predpisovať (pozri časť 4.3).

Tabuľka: Rizikové faktory vzniku ATE

Rizikový faktor	Komentár
Zvyšujúci sa vek	Najmä nad 35 rokov
Fajčenie	Ženám sa má odporučiť, aby nefajčili, ak chcú používať CHC. Ženám vo veku nad 35 rokov, ktoré pokračujú vo fajčení, sa má dôrazne odporučiť, aby používali iný spôsob antikoncepcie.
Hypertenzia	
Obezita (index telesnej hmotnosti nad 30 kg/m ²).	Riziko sa výrazne zvyšuje so zvyšovaním BMI. To je dôležité najmä u žien s ďalšími rizikovými faktormi.
Pozitívna rodinná anamnéza (akýkoľvek výskyt arteriálnej tromboembólie u súrodenca alebo rodiča, najmä v relatívne mladom veku, napr. do 50 rokov).	Ak existuje podozrenie na dedičnú predispozíciu, žena sa má pred rozhodnutím o používaní ktorejkoľvek CHC poradiť s odborným lekárom.
Migréna	Zvýšenie frekvencie alebo závažnosti migrény v priebehu používania CHC (čo môžu byť skoré príznaky cievnej mozgovej príhody) môže byť dôvodom na okamžité prerušenie používania lieku.
Ďalšie zdravotné stavy spojené s nežiaducimi vaskulárnymi udalosťami.	Diabetes mellitus, hyperhomocysteinémia, ochorenie srdcových chlopní a atriálna fibrilácia, dyslipoproteinémia a systémový lupus erythematosus.

Príznaky ATE

V prípade príznakov sa má žene odporučiť, aby bezodkladne vyhľadala lekársku pomoc a informovala zdravotníckeho pracovníka, že používa CHC.

Príznaky cievnej mozgovej príhody môžu zahŕňať:

- náhla strata citlivosti alebo slabosť tváre, ruky alebo nohy, najmä na jednej strane tela,
- náhle problémy s chôdzou, závrat, strata rovnováhy alebo koordinácie,
- náhla zmätenosť, problémy s rečou alebo jej porozumením,
- náhle problémy so zrakom u jedného alebo oboch očí,
- náhla, závažná alebo dlhodobá bolesť hlavy bez známej príčiny,
- strata vedomia alebo mdloba so záchvatom kŕčov alebo bez neho.

Dočasné príznaky naznačujú, že udalosťou je prechodný ischemický záchvat (TIA).

Príznaky infarktu myokardu (MI) môžu zahŕňať:

- bolesť, nepohodlie, tlak, ťažoba, pocit stláčania alebo plnosti v hrudi, ruke alebo pod hrudnou kosťou,
- nepohodlie vyžarujúce do chrbta, čeluste, hrdla, ruky, žalúdka,
- pocit plnosti, zažívacích problémov alebo dusenia sa,
- potenie, nevoľnosť, vracanie alebo závrat,
- extrémna slabosť, úzkosť alebo dýchavičnosť,
- rýchly alebo nepravidelný srdcový rytmus.

• **Nádory**

V niektorých epidemiologických štúdiách sa hlásilo zvýšené riziko rakoviny krčka maternice u dlhodobých užívateľiek COC (>5 rokov), pretrváva však rozdielnosť názorov na to, do akej miery sa dajú tieto nálezy pripísať následkom sexuálneho správania a iným faktorom, ako je ľudský papiloma vírus (HPV).

Metaanalýza 54 epidemiologických štúdií uvádza, že sa mierne zvýšilo relatívne riziko (RR=1,24) diagnostikovania rakoviny prsníka u žien počas užívania COC. Zvýšené riziko postupne klesá v priebehu 10 rokov po ukončení užívania COC. Pretože výskyt rakoviny prsníka je u žien do

40 rokov zriedkavý, zvýšený počet prípadov diagnostikovanej rakoviny prsníka u žien, ktoré užívajú alebo užívali COC je v pomere k celkovému riziku rakoviny prsníka malý. Kauzalitu tieto štúdie nedokazujú. Pozorované zvýšenie rizika môže byť zapríčinené skoršou diagnózou rakoviny prsníka u užívateľiek COC, biologickými účinkami COC alebo ich kombináciou. Rakovina prsníka diagnostikovaná u žien, ktoré niekedy COC užívali býva klinicky menej rozvinutá ako u žien, ktoré COC neužívali nikdy.

V zriedkavých prípadoch sa u žien užívajúcich COC hlásili benígne nádory pečene a ešte zriedkavejšie malígne nádory pečene. V ojedinelých prípadoch viedli tieto nádory k život ohrozujúcemu intraabdominálnemu krvácaniu. V prípade výskytu silných bolestí v nadbruší, zväčšenia pečene alebo príznakov intraabdominálneho krvácania u žien užívajúcich COC sa v diferenciálnej diagnóze musí uvažovať o nádore pečene.

Pri použití vyššie dávkovaných COC (50 µg etinylestradiolu) sa znižuje riziko rakoviny endometria a vaječníkov. Zostáva potvrdiť, či sa to vzťahuje aj na nižšie dávkované COC.

- Ostatné stavy

Gestagénová zložka Yadine je antagonista aldosterónu s draslík šetriacimi vlastnosťami. Vo väčšine prípadov sa nepredpokladá zvýšenie hladín draslíka. V klinickej štúdií sa však v priebehu užívania drospirenonu u niektorých pacientok s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie obličiek, ktoré súbežne užívali lieky šetriace draslík, koncentrácie draslíka v sére mierne, ale nevýznamne zvýšili. U pacientok s obličkovou nedostatočnosťou a k hornej hranici sa blížiacimi hodnotami draslíka v sére pred liečbou, sa preto počas prvého liečebného cyklu odporúča sledovať sérové hodnoty draslíka, a to najmä pri súbežnom podávaní liekov šetriacich draslík. Pozri tiež časť 4.5.

U žien s hypertriglyceridémiou alebo ktoré majú toto ochorenie v rodinnej anamnéze sa v priebehu užívania COC môže zvýšiť riziko pankreatitídy.

Aj keď sa u mnohých žien užívajúcich COC zaznamenalo malé zvýšenie krvného tlaku, klinicky významný vzostup je zriedkavý. Iba v týchto zriedkavých prípadoch je opodstatnené okamžité vysadenie COC. Ak existujúca hypertenzia, konštantne zvýšené hodnoty krvného tlaku alebo signifikantne zvýšený krvný tlak neodpovedajú adekvátne v priebehu užívania COC na antihypertenznú liečbu, COC sa musí vysadiť. Ak lekár uzná za vhodné, užívanie COC je možné obnoviť po dosiahnutí normotenzných hodnôt krvného tlaku antihypertenznou liečbou.

V súvislosti s graviditou a užívaním COC sa vyskytli alebo zhoršili nasledovné stavy, ale potvrdenie súvislosti s COC nie je preukázané: žltacka a/alebo svrbenie súvisiace s cholestázou, žlčové kamene, porfýria, systémový lupus erythematosus, hemolyticko-uremický syndróm, Sydenhamova chorea, herpes gestationis, strata sluchu spôsobená otosklerózou.

Exogénne estrogény môžu vyvolať alebo zhoršiť príznaky vrodeného a získaného angioedému.

Prerušenie užívania COC môže byť nevyhnutné pri akútnych a chronických poruchách pečenej funkcií až do času, kým sa markery pečenej funkcií nevrátia na referenčné hodnoty. Recidíva cholestatickej žltacky a/alebo s cholestázou spojeného pruritu, ktoré sa predtým objavili v gravidite alebo počas predchádzajúceho užívania pohlavných steroidov, vyžadujú prerušenie užívania COC.

Napriek tomu, že COC môžu mať vplyv na periférnu inzulínovú rezistenciu a na glukózovú toleranciu, neexistuje dôkaz potreby meniť terapeutický režim u diabetičiek, užívajúcich nízкодávkové COC (s obsahom etinylestradiolu < 0,05 mg). Diabetičky musia však byť starostlivo sledované, najmä na začiatku užívania COC.

Počas užívania COC sa vyskytlo zhoršenie epilepsie, Crohnovej choroby a ulceróznej kolitídy.

Depresívna nálada a depresia sú známe nežiaduce účinky, ktoré sa vyskytujú pri používaní hormonálnej antikoncepcie (pozri časť 4.8). Depresia môže byť závažná a je všeobecne známym rizikovým faktorom pre samovražedné správanie a samovraždu. Ženám je potrebné odporučiť, aby v prípade výskytu zmien nálady a príznakov depresie kontaktovali svojho lekára, vrátane prípadov, kedy sa tieto príznaky objavia krátko po začatí liečby.

Niekedy sa môže objaviť chloazma, najmä u žien, ktoré majú v anamnéze chloasma gravidarum. Ženy so sklonom ku chloazme sa majú počas užívania COC vyhýbať expozícii slnečnému alebo ultrafialovému žiareniu.

Tento liek obsahuje 46 mg laktózy v tablete. Pacientky so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Lekárske vyšetrenia/konzultácie

Pred začatím užívania alebo opätovným nasadením Yadine sa má vyšetriť kompletná zdravotná anamnéza (vrátane rodinnej anamnézy) a musí sa vylúčiť gravidita. Má sa zmerať krvný tlak a vykonať zdravotná prehliadka na základe kontraindikácií (pozri časť 4.3) a upozornení (pozri časť 4.4). Je dôležité ženu upozorniť na informácie o venóznej a arteriálnej trombóze vrátane rizika užívania Yadine v porovnaní s inými CHC, o príznakoch VTE a ATE, o známych rizikových faktoroch a o tom, čo robiť v prípade podozrenia na trombózu.

Žena má byť poučená, aby si pozorne prečítala písomnú informáciu pre používateľku a dodržiavala odporúčania uvedené v nej. Frekvencia a druh vyšetrení sa majú robiť na základe stanovených postupov a majú sa prispôbiť individuálnym potrebám ženy.

Ženy majú byť upozornené, že hormonálna antikoncepcia nechráni pred infekciami vírusom HIV (AIDS) ani inými ochoreniami prenášanými pohlavným stykom.

Znížená účinnosť

Účinnosť COC sa môže znížiť napr. ak sa vynechá užitie tablety (pozri časť 4.2), v prípade gastrointestinálnych ťažkostí (pozri časť 4.2) alebo ak sa súbežne užívajú ďalšie lieky (pozri časť 4.5).

Znížená kontrola cyklu

Pri užívaní ktoréhokoľvek COC sa môže objaviť nepravidelné krvácanie (špinenie alebo medzimenštruačné krvácanie), predovšetkým počas prvých mesiacov užívania. Z tohto dôvodu má posúdenie nepravidelného krvácania zmysel až po adaptačnom intervale približne troch cyklov.

Ak nepravidelné krvácanie pokračuje alebo sa objaví po období pravidelných cyklov, musí sa zvážiť možnosť nehormonálnej príčiny a indikované sú zodpovedajúce diagnostické kroky na vylúčenie malignity alebo gravidity. Môžu zahŕňať aj kyretáž.

U niektorých žien nemusí dôjsť počas intervalu bez užívania tabliet ku krvácaniu z vysadenia. Ak sa COC užíva podľa pokynov opísaných v časti 4.2, je nepravdepodobné, že je žena gravidná. Ak sa však COC neužívalo pred prvým vynechaným krvácaním podľa týchto pokynov alebo ak nedošlo ku krvácaniu z vysadenia dvakrát, musí sa pred ďalším užívaním COC vylúčiť gravidita.

4.5 Liekové a iné interakcie

Poznámka: Na identifikovanie potenciálnych interakcií, sa musia zohľadniť odborné informácie o súbežne užívaných liekoch.

- Účinky ďalších liekov na užívanie Yadine

Interakcie sa môžu vyskytnúť s liečivami, ktoré indukujú mikrozomálne enzýmy, čo môže viesť k zvýšenému klírensu pohlavných hormónov a spôsobiť medzimenštruačné krvácanie a/alebo zlyhanie antikoncepcnej ochrany.

Manažment

Indukcia enzýmov sa môže pozorovať už po niekoľkých dňoch liečby. Maximálna indukcia enzýmov je zvyčajne dosiahnutá do niekoľkých týždňov. Počas 4 týždňov od ukončenia liečby liekom môže enzýmová indukcia pretrvávajúť.

Krátkodobá liečba

Ženy užívajúce liečivá indukujúce enzýmy musia dočasne okrem COC používať navyše bariérovú alebo inú metódu antikoncepcnej ochrany. Bariérová metóda sa musí používať počas celého obdobia súbežnej liečby a počas 28 dní od jej ukončenia. Ak súbežné podávanie lieku trvá aj po využití tabliet z blistrového balenia COC, užívanie z ďalšieho balenia COC sa musí začať bez zvyčajného intervalu bez užívania tabliet.

Dlhodobá liečba

Ženám dlhodobo užívajúcim liečivá indukujúce pečenné enzýmy sa odporúča iná, spoľahlivá nehormonálna metóda antikoncepcie.

V literatúre boli popísané nasledujúce interakcie.

- *Látky, ktoré zvyšujú klírens kombinovanej perorálnej antikoncepcie (účinnosť COC znížená indukciou enzýmov) napr.:*

Barbituráty, bosentan, karbamazepín, fenytoín, primidón, rifampicín a liečivá určené na liečbu HIV ako ritonavir, nevirapín a efavirenz, a pravdepodobne aj felbamát, grizeofulvín, oxkarbazepín, topiramát a produkty obsahujúce rastlinný prípravok ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*).

- *Látky s premenlivým vplyvom na klírens kombinovanej perorálnej antikoncepcie*

Mnoho kombinácií inhibítorov HIV proteáz a nenukleozidových inhibítorov reverznej transkriptázy, vrátane kombinácií s HCV inhibítormi, môže v prípade súbežného podávania s COC zvyšovať alebo znižovať plazmatické koncentrácie estrogénu alebo gestagénov. Celkový účinok týchto zmien môže byť v niektorých prípadoch klinicky významný.

Z toho dôvodu je nevyhnutné oboznámiť sa so Súhrnom charakteristických vlastností súbežne podávaného HIV/HCV lieku, aby sa identifikovali možné interakcie a akékoľvek súvisiace odporúčania. V prípade pochybností má žena liečená inhibítormi proteáz alebo nenukleozidovými inhibítormi reverznej transkriptázy používať dodatočnú bariérovú metódu antikoncepcnej ochrany.

- *Látky, ktoré znižujú klírens kombinovanej perorálnej antikoncepcie (inhibítory enzýmov):*

Klinický význam možných interakcií s inhibítormi enzýmov pretrvávajú neznámy.

Silné inhibítory CYP3A4 môžu v prípade súbežného podávania s COC zvyšovať plazmatickú koncentráciu estrogénu, gestagénu alebo oboch.

V štúdiu s opakovaným podaním kombinácie liečiv drospirenón (3 mg/deň) / etinylestradiol (0,02 mg/deň) súbežné podávanie silného CYP3A4 inhibítora ketokonazolu po dobu 10 dní zvýšilo AUC (0-24h) drospirenónu 2,7-násobne a etinylestradiolu 1,4-násobne.

Preukázalo sa, že súbežné užívanie etorikoxibu v dávke 60 až 120 mg/deň a kombinovanej hormonálnej antikoncepcie obsahujúcej 0,035 mg etinylestradiolu zvyšuje plazmatickú koncentráciu etinylestradiolu 1,4-až 1,6-násobne, v danom poradí.

- Účinky Yadine na užívanie iných liekov

COC môže ovplyvňovať metabolizmus niektorých iných liečiv. Teda môže ich koncentrácie v plazme a tkanivách buď zvyšovať (napr. cyklosporín) alebo znižovať (napr. lamotrigín).

Z *in vivo* štúdií zameraných na liekové interakcie u dobrovoľníčok užívajúcich omeprazol, simvastatín alebo midazolam ako označené substráty vyplýva, že klinicky významná interakcia drospirenónu v dávke 3 mg s metabolizmom ďalších liečiv, sprostredkovaným enzýmom cytochróm P450, je nepravdepodobná.

Klinické údaje naznačujú inhibíciu klirensu substrátov CYP1A2 etinylestradiolom, ktorá spôsobuje slabý (napr. teofylín) alebo stredný (napr. tizanidín) nárast ich plazmatickej koncentrácie.

- Farmakodynamické interakcie

Počas klinických skúšaní s pacientkami liečenými na infekcie vírusom hepatitídy C (HCV) liekmi obsahujúcimi ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir s ribavirínom alebo bez ribavirínu sa zvýšenie transamináz (ALT) vyššie ako 5-násobok hornej hranice normy (ULN) vyskytlo významne častejšie u žien užívajúcich lieky obsahujúce etinylestradiol, ako je kombinovaná hormonálna antikoncepcia (CHC). Okrem toho, aj u pacientok liečených glekaprevirom/pibrentasvirom alebo sofosbuvirom/velpatasvirom/voxilaprevirom sa pozorovalo zvýšenie ALT u žien užívajúcich lieky obsahujúce etinylestradiol, ako sú CHC (pozri časť 4.3). Preto musia užívateľky Yadine pred začiatkom liečby s týmito kombinovanými liekovými režimami prejsť na alternatívnu metódu antikoncepcie (napr. antikoncepciu obsahujúcu iba gestagén alebo nehormonálne metódy). Yadine sa môže opäť začať užívať 2 týždne po ukončení liečby týmito kombinovanými liekovými režimami.

U pacientok, ktoré nemajú obličkovú nedostatočnosť, súbežné užívanie drospirenónu a inhibítorov ACE alebo nesteroidných antiflogistík (NSA) nepreukázalo významný vplyv na hladinu draslíka v sére. Súbežné užívanie Yadine a antagonistov aldosterónu alebo kálium šetriacich diuretík sa však neštudovalo. V tomto prípade sa musí koncentrácia draslíka v sére stanoviť počas prvého liečebného cyklu. Pozri tiež časť 4.4.

- Iné druhy interakcií

Laboratórne vyšetrenia

Užívanie kontraceptívnych steroidov môže ovplyvniť výsledky niektorých laboratórných testov, vrátane biochemických parametrov pečenej, tyreoidálnych, adrenálnych a renálnych funkcií, plazmatických koncentrácií (väzbových) proteínov napr. globulínu viažuceho kortikosteroidy a lipidových/lipoproteínových frakcií, parametrov metabolizmu sacharidov a parametrov koagulácie a fibrinolýzy. Zmeny však zvyčajne zostávajú v rozmedzí referenčných laboratórných hodnôt. Svojím miernym antimineralkortikoidným pôsobením drospirenón zapríčiňuje zvýšenie aktivity renínu v plazme a aldosterónu v plazme.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Yadine nie je indikovaná počas gravidity.

Ak v priebehu užívania Yadine dôjde ku gravidite, liek sa musí okamžite vysadiť. Rozsiahle epidemiologické štúdie neodhalili zvýšené riziko vrodených chýb u detí narodených ženám, ktoré užívali COC pred otehotnením, ani teratogénny vplyv COC, nedopatrením užívaných počas gravidity.

Štúdie na zvieratách preukázali nežiaduce účinky počas gravidity a laktácie (pozri časť 5.3). Nežiaduce účinky v dôsledku hormonálneho účinku liečiv sa na základe výsledkov týchto štúdií na zvieratách nedajú vylúčiť. Celkové skúsenosti s používaním COC počas gravidity však neposkytujú dôkazy o konkrétnom nežiaducom pôsobení na ľudí.

Dostupné údaje ohľadom použitia Yadine počas gravidity sú príliš obmedzené na pripustenie záverov, týkajúcich sa negatívneho pôsobenia Yadine na graviditu, na zdravie plodu alebo novorodenca. V súčasnosti nie sú dostupné žiadne významné epidemiologické údaje.

Pri opätovnom začatí užívania Yadine treba vziať do úvahy zvýšené riziko VTE v období po pôrode. (pozri časti 4.2. a 4.4.).

Dojčenie

COC môžu ovplyvniť laktáciu, pretože môžu znižovať množstvo a meniť zloženie materského mlieka. Z tohto dôvodu sa užívanie COC vo všeobecnosti neodporúča, až kým matka úplne neprestane dieťa dojčiť. V priebehu užívania COC sa do materského mlieka môžu vylučovať malé množstvá kontraceptívnych steroidov a/alebo ich metabolitov. Tieto množstvá môžu mať vplyv na dieťa.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. U žien užívajúcich COC sa nepozorovali žiadne vplyvy na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Informácie o závažných nežiaducich účinkoch vyskytujúcich sa u používateľiek COC nájdete aj v časti 4.4.

V priebehu užívania Yadine sa hlásili nasledovné nežiaduce reakcie:

Trieda orgánového systému (MedDRA)	Frekvencia výskytu nežiaducich účinkov			
	Časté ($\geq 1/100$ až $<1/10$)	Menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $<1/100$)	Zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $<1/1\ 000$)	neznáme (z dostupných údajov)
Poruchy imunitného systému			hypersenzitivita, astma	zhoršenie príznakov vrodeného a získaného angioedému
Psychické poruchy	depresívna nálada	zvýšené libido, znížené libido		
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy			
Poruchy ucha a labyrintu			hypoakúzia	

Poruchy ciev	migréna	hypertenzia, hypotenzia	venózna tromboembólia (VTE), arteriálna tromboembólia (ATE)	
Poruchy gastrointestiná lneho traktu	nauzea	vracanie, hnačka		
Poruchy kože a podkožného tkaniva		akné, ekzém, pruritus, alopécia	erythema nodosum, erythema multiforme	
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	menštruačné poruchy, medzimenštruačné krvácanie, bolesť prsníkov, citlivosť prsníkov, výtok, vulvovaginálna kandidóza,	zväčšenie prsníkov vaginitída	výtok z prsníkov	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		zadržiavanie tekutín, prírastok telesnej hmotnosti, úbytok telesnej hmotnosti		

Popis vybraných nežiaducich reakcií

U žien používajúcich CHC sa pozorovalo zvýšené riziko vzniku arteriálnych a venózných trombotických a tromboembolických udalostí vrátane infarktu myokardu, cievnej mozgovej príhody, prechodných ischemických záchvatov, venóznej trombózy a pľúcnej embólie, ktoré sú podrobnejšie uvedené v časti 4.4.

Nasledujúce závažné nežiaduce udalosti boli hlásené u užívateľiek COC a sú podrobne popísané v časti 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní:

- venózne tromboembolické poruchy;
- arteriálne tromboembolické poruchy;
- hypertenzia;
- nádory pečene;
- výskyt alebo zhoršenie stavov, u ktorých súvislosť s užívaním COC nie je presvedčivá: Crohnova choroba, ulcerózna kolitída, epilepsia, maternicové myómy, porfýria, systémový lupus erythematosus, herpes gestationis, Sydenhamova chorea, hemolyticko-uremický syndróm, cholestatická žltáčka;
- chloazma;
- akútne alebo chronické poruchy funkcie pečene môžu vyžadovať prerušenie užívania COC, až kým sa markery funkcie pečene nevrátia na referenčné hodnoty.

U užívateľiek kombinovanej perorálnej antikoncepcie je veľmi mierne zvýšená frekvencia diagnózy rakoviny prsníka. Pretože výskyt rakoviny prsníka je u žien do 40 rokov zriedkavý, zvýšený počet diagnostikovanej rakoviny prsníka je v pomere k celkovému riziku rakoviny prsníka malý. Kauzalita s COC nie je známa. Ďalšie informácie pozri v častiach 4.3 a 4.4.

Interakcie

Interakcie perorálnej antikoncepcie s inými liečivami (induktory enzýmov) môžu spôsobiť medzimenštruačné krvácanie a/alebo zlyhanie antikoncepcnej ochrany (pozri časť 4.5).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

S predávkovaním Yadine ešte nie sú skúsenosti. Na základe celkových skúseností s kombinovanou perorálnou antikoncepciou, sa môžu v prípade predávkovania aktívnymi tabletami vyskytnúť tieto príznaky nauzea, vracanie a krvácanie z vysadenia. Krvácanie z vysadenia sa môže objaviť aj u dievčat pred menarché, ktoré tento liek užijú omylom. Antidotá neexistujú a ďalšia liečba má byť symptomatická.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina (ATC): Gestagény a estrogény, fixné kombinácie
ATC kód: G03AA12

Pearlov index zlyhania metódy: 0,09 (95% horný obojstranný interval spoľahlivosti: 0,32)
Celkový Pearlov index (zlyhanie metódy + zlyhanie pacienta): 0,57 (95 % horný obojstranný interval spoľahlivosti: 0,90).

Antikoncepcný účinok Yadine je založený na spolupôsobení rôznych faktorov. Najdôležitejšie z nich sú inhibícia ovulácie a zmeny endometria.

Yadine je kombinovaná perorálna antikoncepcia, obsahujúca etinylestradiol a gestagén drospirenón. V terapeutickom dávkovaní má drospirenón tiež antiandrogénne a mierne antimineralokortikoidné vlastnosti. Nemá estrogénny, glukokortikoidný ani antiglukokortikoidný účinok. Na základe toho je farmakologický profil drospirenónu veľmi podobný prirodzenému hormónu progesterónu.

Z klinických štúdií vyplýva, že mierne antimineralokortikoidné vlastnosti Yadine vedú k miernemu antimineralokortikoidnému pôsobeniu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

- Drospirenón

Absorpcia

Drospirenón sa po perorálnom podaní rýchlo a takmer úplne absorbuje. Maximálne koncentrácie liečiva v sére okolo 38 ng/ml sa dosiahnu asi za 1-2 hodiny po jednorazovom podaní. Biologická dostupnosť je medzi 76 a 85 %. Súbežné požitie potravy nemá na biologickú dostupnosť drospirenónu žiadny vplyv.

Distribúcia

Po perorálnom podaní sérové koncentrácie drospirenonu klesajú s terminálnym polčasom 31 h. Drospirenon sa viaže na sérový albumín a neviaže sa na globulín viažuci pohlavné hormóny (sex hormone binding globulin, SHBG) ani na globulín viažuci kortikoidy (corticoid binding globulin, CBG). Len 3-5 % z celkovej sérovej koncentrácie liečiva je vo forme voľného steroidu. Zvýšenie SHBG indukované etinylestradiolom neovplyvňuje väzbu drospirenonu na sérové proteíny. Priemerný zdanlivý distribučný objem drospirenonu je $3,7 \pm 1,2$ l/kg.

Biotransformácia

Drospirenon sa po perorálnom podaní rozsiahlo metabolizuje. Hlavnými metabolitmi v plazme sú kyslé formy drospirenonu, vznikajúce otváraním laktónového kruhu, a 4,5-dihydrodrospirenon-3-sulfát, tvorený redukciou a následnou sulfatáciou. Drospirenon podlieha tiež oxidačnému metabolizmu katalyzovaného prostredníctvom CYP3A4.

Drospirenon je schopný v *in vitro* podmienkach slabo až stredne silno inhibovať enzýmy cytochrómu P450 CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 a CYP3A4.

Eliminácia

Metabolický klírens drospirenonu v sére je $1,5 \pm 0,2$ ml/min/kg. Drospirenon sa vylučuje v nezmenenej forme len v stopových množstvách. Metabolity drospirenonu sa vylučujú stolicou a močom s vylučovacím koeficientom približne 1,2 až 1,4. Polčas vylúčenia metabolitov močom a stolicou je asi 40 h.

Rovnovážny stav

V priebehu liečebného cyklu sa maximálna rovnovážna koncentrácia drospirenonu v sére asi 70 ng/ml dosiahne po asi 8 dňoch liečby. V dôsledku pomeru terminálneho polčasu a dávkovacieho intervalu sa koncentrácie drospirenonu v sére zvýšia približne trojnásobne.

Osobitné populácie

Vplyv poruchy funkcie obličiek

U žien s miernym poškodením obličiek (klírens kreatinínu CLcr 50-80 ml/min) boli sérové koncentrácie drospirenonu v rovnovážnom stave porovnateľné s koncentraciami u žien s normálnou funkciou obličiek. Koncentrácie drospirenonu v sére boli v priemere o 37 % vyššie u žien so stredne závažným poškodením obličiek (CLcr 30-50 ml/min) v porovnaní s hladinami u žien s normálnou funkciou obličiek. Liečba drospirenonom bola dobre tolerovaná aj u žien s miernym až stredne závažným poškodením obličiek. Liečba drospirenonom nepreukázala žiadny klinicky významný vplyv na koncentráciu draslíka v sére.

Vplyv poruchy funkcie pečene

U dobrovoľníčok so stredne závažným poškodením pečene bol v štúdiu s jednorazovým podaním pozorovaný približne 50%-ný pokles klírensu po perorálnom podaní (CL/F) v porovnaní s dobrovoľníčkami s normálnou funkciou pečene. Pozorované zníženie klírensu drospirenonu u dobrovoľníčok so stredne závažným poškodením pečene nevyústilo do žiadnych zjavných rozdielov koncentrácií sérového draslíka. Zvýšenie koncentrácií sérového draslíka nad hornú hranicu normy normálneho rozpätia nebolo pozorované dokonca ani u diabetičiek a pri súbežnej liečbe spironolaktómom (dva predispozičné faktory hyperkaliémie). To vedie k záveru, že drospirenon je u pacientok s miernym alebo stredne závažným poškodením pečene (Child-Pugh B) dobre tolerovaný.

Etnické skupiny

Neboli pozorované klinicky významné rozdiely vo farmakokinetike drospirenonu a etinylestradiolu medzi Japonkami a ženami kaukazskej rasy.

- Etinylestradiol

Absorpcia

Perorálne podaný etinylestradiol sa absorbuje rýchlo a úplne. Po podaní 30 µg sa vrchol plazmatickej koncentrácie 100 pg/ml dosiahne za 1-2 hodiny. Etinylestradiol vo veľkom rozsahu podlieha first-pass efektu, čo vyvoláva veľké interindividuálne rozdiely. Absolútna biologická dostupnosť je asi 45 %.

Distribúcia

Zdanlivý distribučný objem etinylestradiolu je 5 l/kg a väzba na plazmatické proteíny je asi 98 %. Etinylestradiol indukuje hepatálnu syntézu SHBG (sex hormon binding globulin/globulín viažuci pohlavné hormóny) a CBG (corticoid binding globulin/globulín viažuci kortikoidy). Počas liečby s 30 µg etinylestradiolu plazmatické koncentrácie SHBG stúpajú zo 70 na asi 350 nmol/l. Etinylestradiol v malom množstve prechádza do materského mlieka (0,02 % dávky).

Biotransformácia

Etinylestradiol významne podlieha first-pass metabolizmu v črevách a v pečeni. Etinylestradiol sa primárne metabolizuje formou aromatickej hydroxylácie, pričom vzniká široká škála hydroxylovaných a metylovaných metabolitov, ktoré sa vyskytujú vo forme voľných metabolitov ako aj glukuronidových a sulfátových konjugátov. Metabolický klírens etinylestradiolu je približne 5 ml/min/kg.

In vitro, etinylestradiol je reverzibilný inhibítor CYP2C19, CYP1A1 a CYP1A2 ako aj inhibítor mechanizmu účinku CYP3A4/5, CYP2C8, a CYP2J2.

Eliminácia

Etinylestradiol sa v nezmenenej forme nevyučuje vo významnom množstve. Metabolity etinylestradiolu sa vylučujú močom a žlčou v pomere 4:6. Polčas vylučovania metabolitov je asi 1 deň. Polčas eliminácie je 20 hodín.

Rovnovážny stav

Rovnovážny stav sa dosiahne v druhej polovici liečebného cyklu a sérové koncentrácie etinylestradiolu sa zvýšia 1,4 až 2,1-násobne.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Na laboratórnych zvieratách sa účinky drospirenónu a etinylestradiolu obmedzili na tie, ktoré sa spájajú so známym farmakologickým pôsobením. Najmä štúdie reprodukčnej toxicity neodhalili na zvieratách embryotoxické a fetotoxické účinky, ktoré sú považované za druhovo špecifické. Pri podaní dávok prekračujúcich dávky pri užívaní Yadine sa pozorovalo pôsobenie na pohlavné diferencovanie na plodoch potkanov, ale nie u opíc. Štúdie hodnotenia environmentálnych rizík ukázali, že etinylestradiol a drospirenón môžu predstavovať riziko pre vodné prostredie (pozri časť 6.6).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

laktóza, monohydrát
kukuričný škrob

predželatínový kukuričný škrob
povidón K25
stearát horečnatý

Obal tablety:

hypromelóza
makrogol 6000
mastenec
oxid titaničitý (E 171)
žltý oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.
Uchovávajte v pôvodnom blistri na ochranu pred vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blister PVC/hliník

Veľkosť balenia:

21 filmom obalených tabliet
3x21 filmom obalených tabliet
6x21 filmom obalených tabliet
13x21 filmom obalených tabliet

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Tento liek môže predstavovať riziko pre životné prostredie (pozri časť 5.3). Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee 1
513 73 Leverkusen
Nemecko

8. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO

17/0101/23-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/DÁTUM PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 11.mája 2023

10. DÁTUM POSLEDNEJ REVÍZIE TEXTU

12/2023