

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Jangee 0,03 mg/3 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Žluté tablety (tablety s účinnou látkou):

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

Pomocná látka se známým účinkem: Jedna potahovaná tableta obsahuje 62 mg monohydrátu laktózy.

Bílé tablety (tablety s placebem)

Tato tableta neobsahuje účinné látky.

Pomocná látka se známým účinkem: Jedna potahovaná tableta obsahuje 89,5 mg laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Tablety s účinnou látkou: žluté, kulaté, potahované tablety o průměru zhruba 5,7 mm.

Tablety placeba: bílé, kulaté, potahované tablety o průměru zhruba 5,7 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Perorální kontraceptivum

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

4.2 Dávkování a způsob podání

Způsob podání

Perorální podání.

Dávkování

Jak se přípravek Jangee užívá

Tablety se musí užívat každý den přibližně ve stejnou dobu, v případě potřeby se zapíjejí malým množstvím tekutiny, v pořadí vytištěném na blistru. Tablety se užívají nepřetržitě. Jedna tableta se má užívat denně 28 po sobě jdoucích dnů. Každý následující blistr se začíná užívat den po poslední

tablete z předchozího blistru. Krvácení z vysazení obvykle začíná za 2 až 3 dny po zahájení užívání tablet placebo (poslední řada) a nemusí skončit před zahájením užívání dalšího blistru.

Jak zahájit užívání přípravku Jangee

- Hormonální kontraceptivum nebylo dříve používáno (v minulém měsíci)

Užívání tablet musí začít v den 1 přirozeného menstruačního cyklu ženy (tj. první den jejího menstruačního krvácení).

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

Žena by měla zahájit užívání přípravku Jangee nejlépe následující den po užití poslední aktivní tablety (poslední tableta obsahující účinné látky) předchozího COC, ale nejpozději v den následující po obvyklém intervalu bez tablet nebo intervalu s tabletami placebo jejího předchozího COC. V případě používání vaginálního hormonálního kroužku nebo transdermální náplasti by měla žena nejlépe začít užívat tento přípravek v den odstranění, ale nejpozději v době, kdy by se měla provést další aplikace.

- Přejít z pouze progestagenní metody (pouze progestagenní tableta, injekce, implantát) nebo z nitroděložního tělíska uvolňujícího progestogen („IUS“)

Žena může přejít kterýkoliv den z tablety obsahující pouze progestogen (z implantátu nebo IUS v den jeho vyjmutí, z injikovatelného přípravku v době, kdy by se podávala další injekce), ale ve všech těchto případech má být upozorněna na souběžné používání bariérové metody po prvních 7 dnech užívání tablet.

- Po potratu v prvním trimestru

Žena může začít užívat okamžitě. Přitom nemusí používat žádná další antikoncepční opatření.

- Po porodu nebo potratu v druhém trimestru

Ženy je nutno upozornit, aby užívání zahájily v den 21 až 28 po porodu nebo potratu v druhém trimestru. Když začnou později, mají být upozorněny, aby navíc používaly bariérovou metodu po prvních 7 dnech užívání tablet. Pokud však již došlo k pohlavnímu styku, je nutné vyloučit těhotenství před skutečným začátkem užívání COC, nebo žena musí čekat na první menstruační krvácení.

Pokyny pro kojící ženy viz bod 4.6.

Postup při vynechání tablet

Vynechané tablety z poslední řady blistru jsou tabletami placebo, a proto se nemusí brát v úvahu. Je však nutné je zlikvidovat, aby neúmyslně neprodlužovaly fázi užívání tablet placebo.

Následující pokyny se týkají pouze vynechaných tablet s účinnou látkou (řady 1 až 3 v blistru):

Jestliže se žena opozdí s užitím tablety s účinnou látkou o **méně než 12 hodin**, antikoncepční ochrana se tím nesníží. Žena si má vzít tabletu, jakmile si na to vzpomene a má užívat další tablety v obvyklou dobu.

Jestliže se žena opozdí s užitím jakékoliv tablety s účinnou látkou o **více než 12 hodin**, antikoncepční ochrana se může snížit. Postup při vynechání tablet se může řídit následujícími dvěma základními pravidly:

1. Užívání tablet nesmí být nikdy přerušeno na dobu delší než 7 po sobě následujících dnů.

2. K dosažení odpovídající suprese hypothalamo-hypofyzo-ovariální osy je třeba 7 dnů nepřerušného užívání tablet.

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

- **Týden 1**

Žena si má vzít poslední zmeškanou tabletu, jakmile si na to vzpomene, i když to bude znamenat vzít si dvě tablety najednou. Poté pokračuje v užívání zbývajících tablet v obvyklou dobu.

Navíc je třeba používat v následujících 7 dnech bariérovou metodu kontracepce jako např. kondom. Pokud došlo v předchozích 7 dnech k pohlavnímu styku, je třeba zvážit možnost otěhotnění. Čím více tablet se zmešká a čím blíže je to fázi užívání tablet placeba, tím je vyšší riziko těhotenství.

- **Týden 2**

Žena si má vzít poslední zmeškanou tabletu, jakmile si na to vzpomene, i když to bude znamenat vzít si dvě tablety najednou. Poté pokračuje v užívání zbývajících tablet v obvyklou dobu. Pokud žena užívala tablety správně po dobu 7 dnů před první vynechanou tabletou, další kontracepční opatření nejsou nutná. Vynechala-li však žena více než 1 tabletu, je třeba doporučit zvláštní kontracepční opatření po dobu následujících 7 dnů.

- **Týden 3**

Riziko snížené spolehlivosti je vysoké kvůli nadcházející 7denní fázi užívání tablet placeba.

Přesto však upravením schématu užívání tablet lze předejít snížení kontracepční ochrany. Bude-li se pacientka řídit některým z následujících dvou možných postupů, není třeba používat další kontracepční opatření za předpokladu, že po dobu 7 dnů předcházejících vynechání první tablety užila všechny tablety správně. Není-li tomu tak, žena musí zvolit první z následujících dvou možností a použít navíc další kontracepční opatření po dobu 7 dnů.

1. Žena si má vzít poslední zmeškanou tabletu, jakmile si na to vzpomene, i když to bude znamenat vzít si dvě tablety najednou. Poté pokračuje v užívání tablet ve svojí obvyklou dobu, dokud se všechny tablety obsahující účinnou látku nevyužívají. 7 tablet z poslední řady (tablety placeba) je zapotřebí zlikvidovat. Užívání z následujícího blistru se musí zahájit okamžitě. Krvácení z vysazení se pravděpodobně dostaví až po využívání sekce s tabletami obsahujícími účinnou látku druhého blistru, ale během užívání tablet může dojít ke špinění nebo krvácení z průniku.
2. Ženě lze také poradit, aby přerušila užívání tablet obsahujících účinnou látku ze stávajícího blistru. Je třeba, aby pak užívala tablety z poslední řady (tablety placeba) až po 7 dnů včetně dnů, kdy byly tablety vynechány, a poté následuje užívání z dalšího blistru.

Jestliže žena vynechala tablety a následně neměla žádné krvácení z vysazení ve fázi užívání tablet placeba, je nutné uvažovat o možném těhotenství.

Postup v případě gastrointestinálních obtíží

V případě závažných gastrointestinálních obtíží (např. zvracení nebo závažného průjmu) nemusí být absorpce úplná a je nutné používat další antikoncepční metody. Dojde-li během 3 - 4 hodin po užití tablety s účinnou látkou ke zvracení, je třeba co nejdříve užít novou (náhradní) tabletu. Nová tableta se má, pokud možno, užít do 12 hodin od obvyklé doby užívání. Pokud uplynulo více než 12 hodin, lze aplikovat postup při vynechání tablety uvedený v bodě 4.2 „Postup při vynechání tablet“. Jestliže žena nechce měnit svůj normální harmonogram užívání tablet, musí si vzít tabletu(y) navíc z dalšího blistru.

Jak oddálit krvácení z vysazení

Přeje-li si žena oddálit krvácení, musí pokračovat v užívání tablet z dalšího blistru přípravku Jangee bez užívání tablet placeba z aktuálně užívaného blistru. Tak lze pokračovat podle přání až do využívání tablet s účinnou látkou druhého blistru. Během této doby může žena pozorovat krvácení z prŕniku nebo špinění. Po fázi užívání tablet placeba pak žena opět pokračuje v pravidelném užívání.

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

Doplňující informace pro zvláštní skupiny osob

Pediatrická populace

Přípravek Jangee je indikován pouze po menarché. Na základě epidemiologických údajů shromážděných u více než 2000 dospívajících žen ve věku do 18 let nebylo zjištěno, že by bezpečnost a účinnost u této věkové skupiny byla odlišná, než u žen starších 18 let.

Starší ženy

Přípravek Jangee není indikován po menopauze.

Pacientky s poruchou funkce jater

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

Pacientky s poruchou funkce ledvin

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

4.3 Kontraindikace

Kombinovaná hormonální kontraceptiva (CHC) se nemají používat za přítomnosti jakéhokoli z dále uvedených onemocnění. Pokud by se jakékoli z onemocnění objevilo poprvé během používání CHC, užívání přípravku je nutno okamžitě zastavit.

- Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- 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 déletrvající imobilizací (viz bod 4.4)
 - vysoké riziko žilního tromboembolismu v důsledku přítomnosti více rizikových faktorů (viz bod 4.4);
- Přítomnost nebo riziko arteriálního tromboembolismu (ATE)
 - arteriální tromboembolismus - současný arteriální tromboembolismus, anamnéza arteriálního tromboembolismu (např. infarkt myokardu) nebo prodromální stav (např. angina pectoris);

- cerebrovaskulární onemocnění - současná cévní mozková příhoda, anamnéza cévní mozkové příhody nebo prodromálního stavu (např. tranzitorní ischemická ataka, TIA);
- známá hereditární nebo získaná predispozice k arteriálnímu tromboembolismu, jako je hyperhomocysteinémie a antifosfolipidové protilátky (antikardiolipinové protilátky, lupus antikoagulans);
- anamnéza migrény s fokálními neurologickými příznaky;
- vysoké riziko arteriálního tromboembolismu v důsledku vícečetných rizikových faktorů (viz bod 4.4) nebo přítomnosti jednoho závažného rizikového faktoru, jako je:
 - diabetes mellitus s cévními příznaky;
 - závažná hypertenze;
 - závažná dyslipoproteinémie.
- Těžké jaterní onemocnění právě probíhající nebo v anamnéze až do navrácení hodnot jaterních funkcí k normálu.
- Těžká insuficience ledvin nebo akutní ledvinové selhání.
- Tumory jater (benigní či maligní) současné nebo v anamnéze.
- Zhoubná nádorová onemocnění ovlivněná pohlavními steroidy (např. pohlavních orgánů nebo prsou), známá nebo podezření na ně.
- Nediagnostikované krvácení z vagíny.

Přípravek Jangee je kontraindikován při současném užívání léčivých přípravků obsahujících ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a 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, měla by být vhodnost přípravku Jangee s ženou prodiskutována.

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

V případě podezření nebo potvrzení VTE nebo ATE musí být přerušeno užívání CHC. V případě, že je antikoagulační léčba zahájena, má být zahájeno užívání adekvátní alternativní antikoncepce, a to z důvodu teratogenních účinků antikoagulační léčby (kumariny).

Cirkulační poruchy

• Riziko žilního tromboembolismu (VTE)

Užívání jakékoli kombinované hormonální antikoncepce (CHC) zvyšuje riziko žilního tromboembolismu (VTE) ve srovnání s jejím neužíváním. **Přípravky, které obsahují levonorgestrel, norgestimát nebo norethisteron jsou spojovány s nejnižším rizikem VTE. Další přípravky, jako je přípravek Jangee mohou mít až dvakrát vyšší úroveň rizika. Rozhodnutí používat jakýkoli přípravek jiný než ten, který má nejnižší riziko VTE, by mělo být učiněno po diskusi se ženou, aby se zajistilo, že rozumí riziku VTE u přípravku Jangee, 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 trávající 4 týdny nebo déle.**

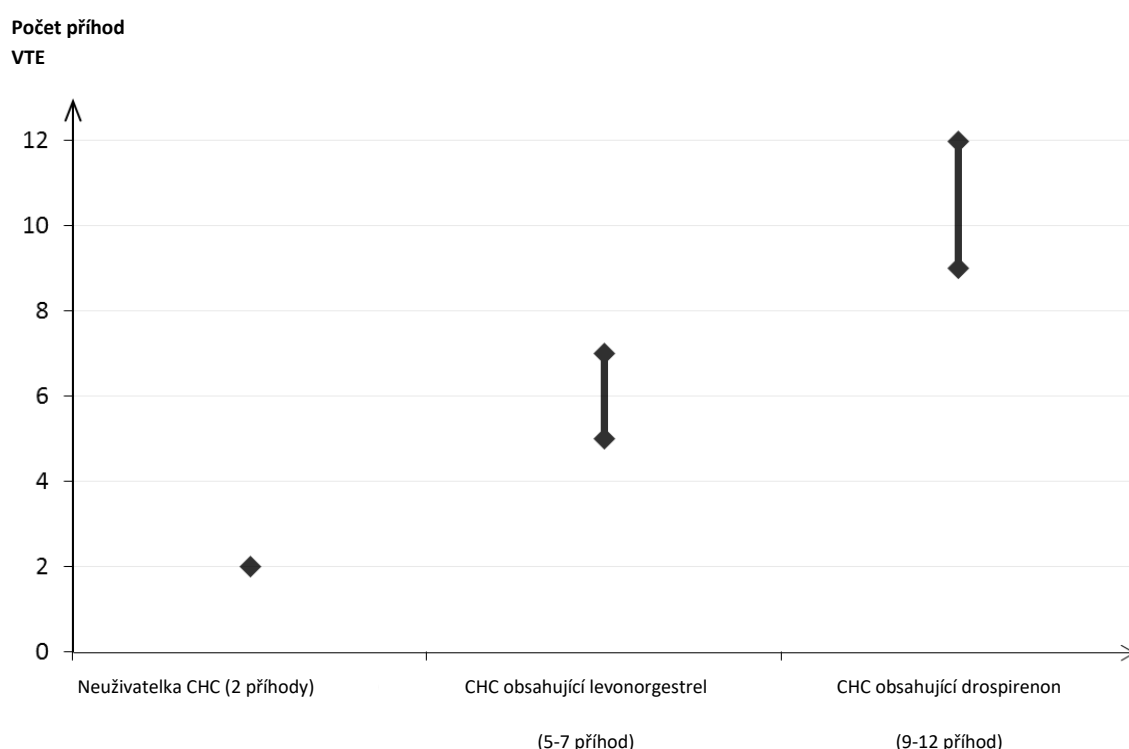
U žen, které neužívají CHC a nejsou těhotné, se asi u 2 z 10 000 vyvine VTE v průběhu jednoho roku. U každé jednotlivé ženy však může být riziko daleko vyšší v závislosti na jejích základních rizikových faktorech (viz níže).

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



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

Epidemiologické studie ukázaly, že riziko VTE u perorálních kontraceptiv (OC) obsahujících drospirenon je vyšší než u OC s obsahem levonorgestrelu (tzv. přípravky druhé generace) a může být podobné riziku u OC s obsahem desogestrelu/gestodenu (tzv. přípravky třetí generace).

Epidemiologické studie také spojovaly užívání kombinovaných COC se zvýšeným rizikem arteriálního tromboembolismu (infarkt myokardu, tranzitorní ischemická porucha).

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

Rizikové faktory VTE

Riziko žilních tromboembolických komplikací u uživatelů CHC se může podstatně zvyšovat u ženy, která má další rizikové faktory, zvláště pokud je přítomno více rizikových faktorů (viz tabulka). Přípravek Jangee je kontraindikován, pokud má žena více rizikových faktorů, které pro ni představují vysoké riziko žilní trombózy (viz bod 4.3). Pokud má žena více než jeden rizikový faktor, je možné, že zvýšení rizika je vyšší než součet jednotlivých faktorů - v tomto případě by mělo být zváženo její celkové riziko VTE. Pokud je poměr přínosů a rizik považován za negativní, nemá být CHC předepisována (viz bod 4.3).

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 užívání pilulky (v případě plánovaného chirurgického výkonu minimálně 4 týdny předem) a nezačínat užívání 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 Jangee 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 erythematosus, 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 „Těhotenství a kojení“ viz bod 4.6).

Příznaky VTE (hluboká žilní trombóza a plicní embolie)

V případě příznaků by mělo být ženě doporučeno, aby vyhledala rychlou 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 Jangee je kontraindikován, pokud má žena jeden závažný rizikový faktor nebo více rizikových faktorů ATE, které pro ni představují riziko arteriální trombózy (viz bod 4.3). Pokud má žena více než jeden rizikový faktor, je možné, že zvýšení rizika je vyšší než součet jednotlivých faktorů - v tomto případě by mělo být zváženo její celkové riziko. Pokud je poměr přínosů a rizik považován za negativní, 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 erythematosus.
--	---

Příznaky ATE

V případě příznaků by mělo být ženě doporučeno, aby vyhledala rychlou 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.

• **Tumory**

V některých epidemiologických studiích bylo uváděno zvýšené riziko karcinomu děložního hrdla u dlouhodobých (> 5let) uživatelék COC, ale stále se vedou spory, do jaké míry lze tento výsledek připsat na vrub matoucím účinkům sexuálního chování a dalším faktorům, jakým je například míra výskytu infekce human papilloma virus (HPV).

Metaanalýza z 54 epidemiologických studií uváděla, že existuje slabě zvýšené relativní riziko (RR = 1,24) diagnózy nádorového onemocnění prsu u žen, které v současnosti používají COC. Nadměrné riziko postupně mizí v průběhu 10 let po ukončení používání COC. Protože je nádorové onemocnění prsu vzácné u žen ve věku do 40 let, nadměrný počet diagnóz tumoru prsu u současných a nedávných uživatelék COC je malý v poměru k celkovému riziku nádorového onemocnění prsu. Tyto studie pro tuto kasuistiku neposkytují důkazy. Pozorovaný vzorec zvýšeného rizika může být způsoben časnou diagnózou nádorového onemocnění prsu u uživatelék COC, biologickými účinky COC nebo kombinací obojího. Rakovina prsu diagnostikovaná u žen, které někdy užívaly COC, má tendenci být méně klinicky pokročilá než rakovinová onemocnění diagnostikovaná u žen, které je nikdy neužívaly.

Ve vzácných případech byly u uživatelék COC hlášeny benigní tumory jater, a ještě vzácněji, maligní tumory jater. V ojedinělých případech tyto tumory způsobovaly život ohrožující krvácení do dutiny břišní. Při závažné bolesti horní krajiny břišní, zvětšení jater nebo známkách krvácení do krajiny břišní u žen užívajících COC je zapotřebí v diferenciální diagnóze uvažovat o tumoru jater.

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

- **Jiná onemocnění**

Progestinová komponenta v přípravku Jangee je antagonistou aldosteronu s kalium šetřícími vlastnostmi. Ve většině případů se neočekává žádný vzestup hladin kalia. V klinické studii však u některých pacientek s lehkou či střední poruchou funkcí ledvin při konkomitantním podávání kalium šetřících léčivých přípravků sérové koncentrace kalia lehce, nikoliv však signifikantně, vzrostly během podávání drospirenonu. Proto se doporučuje kontrolovat sérové kalium během prvního léčebného cyklu u pacientek s renální insuficiencí a sérovými hladinami kalia před léčbou při horní hranici normy, a to zejména během konkomitantního podávání kalium šetřících léčiv. Viz rovněž bod 4.5.

Ženy s hypertriglyceridemií nebo s tímto onemocněním v rodinné anamnéze mohou být vystaveny zvýšenému riziku vzniku pankreatidy při užívání COC.

Přestože bylo u mnoha žen užívajících COC hlášeno malé zvýšení krevního tlaku, klinicky významná zvýšení jsou vzácná. Pouze v těchto vzácných případech je odůvodněno okamžité přerušení užívání COC. Pokud se při použití COC u již dříve existující hypertenze objeví konstantně zvýšené hodnoty nebo náhlý vzestup krevního tlaku, které neodpovídají na antihypertenzní léčbu, COC musí být vysazeno. Pokud se to bude považovat za vhodné, lze používání COC obnovit, jestliže lze pomocí antihypertenzní terapie dosáhnout normotenzních hodnot.

Jak při těhotenství, tak při používání COC byl hlášen výskyt či zhoršení následujících onemocnění, ale důkaz o souvislosti s používáním COC není přesvědčivý: žloutenka a/nebo pruritus související s cholestázou; žlučové kameny; profyrie; systémový lupus erythematodes; hemolytický uremický syndrom; Sydenhamova chorea; herpes gestationis; ztráta sluchu spojená s otosklerózou.

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

Akutní či chronické poruchy funkce jater si mohou vynutit přerušení používání COC, dokud se markery jaterní funkce nevrátí k normálním hodnotám. Recidiva cholestatické žloutenky a/nebo vyrážky spojené s cholestázou, která se poprvé objevila během těhotenství nebo během předchozího použití pohlavních steroidů, vyžaduje přerušení užívání COC.

Přestože COC může mít vliv na periferní inzulinovou rezistenci a glukózovou toleranci, neexistují důkazy o potřebě měnit terapeutický režim při diabetu při užívání nízkodávkové COC (obsahující <0,05 mg ethinylestradiolu). Během užívání COC je však zapotřebí diabetičky pečlivě sledovat, zejména v časném stádium používání COC.

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

Příležitostně se může objevit chloasma, a to zvláště u žen s anamnézou chloasma gravidarum. Ženy, které jsou náchylné ke vzniku chloasma, by se měly během užívání COC vyvarovat expozici slunečnímu či ultrafialovému záření.

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 změn nálady a příznaků deprese obrátily na svého lékaře, a to včetně období krátce po zahájení léčby.

Jangee obsahuje laktózu

Jedna žlutá tableta tohoto léčivého přípravku obsahuje 62 mg laktózy, jedna bílá tableta obsahuje 89,5 mg laktózy. Pacientky se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Lékařské vyšetření/konzultace

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

Žena by také měla být informována, aby si pečlivě přečetla příbalovou informaci pro uživatelky a aby dodržovala uvedené instrukce. Frekvence a povaha vyšetření by měly být založeny na stanovených postupech a upraveny podle individuálních potřeb ženy.

Ženy by také měly být informovány, že perorální antikoncepce nechrání před HIV infekcí (AIDS) a dalšími sexuálně přenosnými chorobami.

Snížená účinnost

Účinnost COC může být snížena například při vynechání tablety s účinnou látkou (viz bod 4.2), v případě gastrointestinálních poruch (viz bod 4.2), nebo při současném užívání dalších léků (viz bod 4.5)

Snížení kontroly cyklu

Při užívání všech kombinovaných perorálních kontraceptiv (COC) se může objevit nepravidelné krvácení (špinění nebo krvácení z průniku) a to především během prvních měsíců užívání. Proto je hodnocení jakéhokoli nepravidelného krvácení smysluplné pouze po adaptačním intervalu v délce přibližně tří menstruačních cyklů.

Jestliže nepravidelnosti v krvácení přetrvávají nebo se vyskytnou po předchozích pravidelných cyklech, je nutné uvažovat o nehormonálních příčinách a k vyloučení malignity nebo těhotenství jsou indikována odpovídající diagnostická opatření. Mezi ně může patřit kyretáž.

U některých žen se krvácení z vysazení nemusí vyskytnout během fáze užívání tablet placeba. Pokud se COC užívala podle pokynů uvedených v bodě 4.2, je nepravděpodobné, že žena bude těhotná. Pokud se však COC neužívala podle těchto pokynů před prvním zmeškaným krvácením z vysazení nebo pokud neproběhnou krvácení dvě, před pokračujícím používáním COC se musí vyloučit těhotenství.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Poznámka: Informace o předepisování souběžné podávaných léků je nutno konzultovat, aby se rozpoznaly potenciální interakce.

- *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 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 Jangee před zahájením léčby těmito kombinovanými léčebnými režimy převést na alternativní antikoncepční metodu (např. antikoncepci obsahující jen gestagen, nebo nehormonální metody antikoncepce). Přípravek Jangee je možné znovu začít užívat 2 týdny po ukončení léčby těmito kombinovanými léčebnými režimy.

Současné podávání drospirenonu a ACE inhibitorů nebo nesteroidních protizánětlivých léků (NSAID) nevedlo k signifikantnímu vlivu na plazmatickou hladinu draslíku u uživatelek bez poruchy funkce ledvin. Nicméně, současné používání přípravku Jangee s antagonisty aldosteronu nebo draslík šetřícími diuretiky nebylo studováno. V takovém případě má být hladina draslíku v plazmě zkontrolována během prvního léčebného cyklu. Viz také bod 4.4.

- Účinky jiných léčivých přípravků na přípravek Jangee

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 antikoncepce.

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 přibližně 4 týdnů.

Krátkodobá léčba

Ženy léčené léčivými látkami indukujícími enzymy by měly dočasně používat navíc k COC bariérovou metodu kontracepce nebo jiný způsob kontracepce. Po celou dobu léčby souběžně podávaným přípravkem a následujících 28 dnů po ukončení léčby musí být používána bariérová metoda kontracepce.

Pokud léčba zasáhne do období ukončení užívání aktivních tablet COC ze stávajícího blistru, placebo tablety musí být vyřazeny a ihned má být zahájeno užívání z dalšího blistru.

Dlouhodobá léčba

Pokud je žena na dlouhodobé léčbě léčivými látkami indukujícími enzymy, doporučuje se používat jinou spolehlivou nehormonální metodu kontracepce.

Následující interakce byly popsány v literatuře.

Látky zvyšující clearance COC (snižující účinky COC enzymovou indukcí), např.:

Barbituráty, bosentan, karbamazepin, fenytoin, primidon, rifampicin a léky na HIV - ritonavir, nevirapin a efavirenz a pravděpodobně také felbamát, griseofulvin, oxkarbazepin, topiramát a přípravky obsahující třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*).

Látky s variabilními účinky na clearance COC:

Při současném užívání s COC, mnoho kombinací inhibitorů HIV proteázy a nenukleosidových inhibitorů reverzní transkriptázy, včetně kombinací s HCV inhibitory může zvyšovat nebo snižovat plazmatické koncentrace estrogenu nebo progestinů. V některých případech může být účinek těchto změn klinicky významný.

Proto je třeba prostudovat informace o přípravku k souběžné léčbě HIV/HCV, aby byly identifikovány potenciální lékové interakce a příslušná doporučení. V případě jakýchkoliv

pochybností by navíc ženy léčené inhibitory proteázy nebo nenukleosidovými inhibitory reverzní transkriptázy měly používat bariérovou metodu kontracepce.

Látky snižující clearance COC (enzymové induktory):

Klinická relevance potenciálních interakcí s enzymovými induktory zůstává neznámá.

Současné podávání silných inhibitorů CYP3A4 může vést ke zvýšení plazmatické koncentrace estrogeneru nebo progesteronu, nebo obou.

Ve studii s opakovaným podáváním kombinace drospirenonu (3 mg/denně)/ ethinylestradiolu (0,02 mg/denně) zvýšilo současné podávání ketokonazolu, silného inhibitoru CYP3A4, po dobu 10 dnů AUC(0-24h) drospirenonu a ethinylestradiolu 2,7 resp. 1,4násobně.

Bylo prokázáno, že etorikoxib v dávce 60 až 120 mg/denně zvyšuje plazmatickou koncentraci ethinylestradiolu 1,4 – 1,6násobně, zejména, je-li zároveň podávána kombinovaná hormonální antikoncepce obsahující 0,035 mg ethinylestradiolu.

Hlavní metabolity drospirenonu v lidské plazmě se tvoří bez působení systému cytochromu P450. Je proto nepravděpodobné, že inhibitory tohoto enzymového systému ovlivňují metabolismus drospirenonu.

- Účinky přípravku Jangee na jiné léčivé přípravky
COC mohou ovlivňovat metabolismus některých jiných léčivých látek. V souladu s tím mohou buď zvyšovat (např. cyklosporin) nebo snižovat (např. lamotrigin) plazmové a tkáňové koncentrace.

Na základě studií interakcí in vivo na dobrovolnících - ženách, 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.

Klinická data naznačují, že ethinylestradiol inhibuje clearance substrátů CYP1A2 vedoucí k mírnému (např. theofylin) nebo střednímu (např. tizanidin) zvýšení jejich plazmatických koncentrací.

- Jiné formy interakce

Laboratorní vyšetření

Použití kontraceptivních steroidů může ovlivnit výsledky určitých laboratorních testů včetně biochemických parametrů funkce jater, štítné žlázy, nadledvinek a ledvin, hladiny proteinů (nosiče) v plazmě, např. globulinu vázícího kortikosteroid a lipidové/lipoproteinové frakce, parametrů metabolismu uhlovdanů a parametrů koagulace a fibrinolýzy. Změny obecně zůstávají v rozsahu normálních laboratorních hodnot. Drospirenon způsobuje zvýšení plazmatické aktivity reninu a plazmatického aldosteronu svoji mírnou antimineralokortikoidní aktivitou.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Přípravek Jangee není během těhotenství indikován.

Jestliže dojde během užívání ethinylestradiolu/drospirenonu k otěhotnění, přípravek je nutné neprodleně vysadit. Rozsáhlé epidemiologické studie však nezaznamenaly zvýšené riziko vrozených vad u dětí narozených ženám užívajících COC před otěhotněním, ani teratogenní vliv COC neúmyslně užívaných v těhotenství.

Studie se zvířaty prokázaly nežádoucí účinky během těhotenství a laktace (viz bod 5.3). Na základě těchto údajů získaných na zvířatech nelze vyloučit nežádoucí hormonální působení léčivých látek. Avšak obecné zkušenosti s užíváním COC v průběhu těhotenství neposkytují důkazy pro výskyt nežádoucích účinků u lidí.

Údaje týkající se užívání přípravku Jangee v těhotenství jsou příliš omezené, než aby bylo možno udělat závěry týkající se negativního vlivu přípravku Jangee na těhotenství, zdraví plodu nebo novorozence. V současné době nejsou k dispozici žádná relevantní epidemiologická data.

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

Kojení

Kojení může být COC ovlivněno, protože se může snižovat množství a měnit složení mateřského mléka. Proto se používání COC všeobecně nemá doporučovat, dokud kojící matka své dítě zcela neodstaví. Malá množství kontracepčních steroidů a/nebo jejich metabolitů mohou být vylučována do mléka během jejich užívání. Tato množství mohou mít vliv na dítě.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

Závažné nežádoucí účinky u uživatelů COC viz bod 4.4.

Během užívání přípravku Jangee byly hlášeny následující nežádoucí účinky:

Třída orgánových systémů	Frekvence nežádoucích účinků			
	Časté ≥1/100 až <1/10	Méně časté ≥1/1000 až <1/100	Vzácné ≥1/10 000 až <1/1000	Není známo
Poruchy imunitního systému			Hypersenzitivita, astma	Exacerbace příznaků dědičného a získaného angioedému.
Psychiatrické poruchy	Depresivní nálada	Zvýšené libido, snížené libido		
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy			
Poruchy ucha a labyrintu			Hypoakuzie	
Cévní poruchy	Migréna	Hypertenze, hypotenze	Venózní tromboembolismus (VTE), arteriální tromboembolismus (ATE)	

Gastrointestinální poruchy	Nevolnost	Zvracení, průjem		
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Akné, ekzém, pruritus, alopecie	Erythema nodosum, Erythema multiforme	
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Menstruační obtíže, krvácení mezi periodami, bolest prsou, napětí v prsou, vaginální výtok, vaginální kandidózy	Zvětšení prsou, vaginální infekce	Sekrece z prsu	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Retence tekutin, zvýšení nebo snížení tělesné hmotnosti		

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, které byly popsány u žen užívajících COC, jsou rozvedeny v bodě 4.4:

- Venózní tromboembolická onemocnění;
- Arteriální tromboembolická onemocnění;
- Hypertenze;
- Jaterní tumory;
- Výskyt nebo zhoršení stavů, pro které spojení s užíváním COC není jednoznačné: Crohnova choroba, ulcerativní kolitida, epilepsie, děložní myomy, porfyrie, systémový lupus erythematodes, herpes gestationis, Sydenhamova chorea, hemolyticko-uremický syndrom, cholestatická žloutenka;
- Chloasma;
- Akutní či chronické poruchy funkce jater si mohou vynutit přerušování používání COC, dokud se markery jaterní funkce nevrátí k normálním hodnotám.

U uživatelů COC je lehce zvýšena frekvence diagnózy rakoviny prsu. Protože rakovina prsu je vzácná u žen pod 40 let věku, počet případů navíc je malý ve vztahu k celkovému riziku rakoviny prsu. Kauzální vztah k COC není znám. Další informace viz body 4.3 a 4.4.

Interakce

Interakce jiných léčivých látek (enzymových induktorů) s perorální antikoncepcí mohou vést ke krvácení z průniku a/nebo k selhání kontracepce (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 Jangee 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 dokonce vyskytnout u dívek před menarché, pokud náhodně užily tento léčivý přípravek. Antidota nejsou známa, a proto by léčba měla být symptomatická.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: progestogeny a estrogeny, fixní kombinace

ATC kód: G03AA12

Pearl index pro selhání metody: 0,09 (horní hranice 95% intervalu spolehlivosti: 0,32).

Celkový Pearl Index (selhání metody + selhání pacientky): 0,57 (horní hranice 95% intervalu spolehlivosti: 0,90).

Antikoncepční účinek přípravku Jangee je založen na interakci různých faktorů, kdy se za nejdůležitější považuje inhibice ovulace a změny v endometriu.

Přípravek Jangee je kombinované perorální kontraceptivum obsahující ethinylestradiol a progestagen drospirenon. V terapeutických dávkách má drospirenon také antiandrogenní a mírné antimineralokortikoidní vlastnosti. Nemá žádnou estrogení, glukokortikoidní či antiglukokortikoidní aktivitu. Toto dává drospirenonu farmakologický profil výrazně se podobající přirozenému hormonu progesteronu.

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Drospirenon

Absorpce

Perorálně podaný drospirenon je rychle a téměř úplně absorbován. Maximální koncentrace účinné 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 vážící globulin (SHBG) ani na kortikosteroidy vážící globulin (CBG). Jen 3 - 5 % celkové sérové koncentrace účinné 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

Po perorálním podání je drospirenon extenzivně metabolizován. Hlavními metabolity v plazmě jsou kyselá forma drospirenonu vznikající otevřením laktonového kruhu a 4,5-dihydrodrospirenon-3-sulfát, přičemž oba vznikají redukcí a následnou sulfatací. Drospirenon je také předmětem oxidativního metabolismu katalyzovaného CYP3A4.

Drospirenon *in vitro* prokázal schopnost inhibovat slabě až středně silně enzymy CYP1A1, CYP2C9 a CYP3A4 cytochromu P450.

Eliminace

Rychlost metabolické clearance drospirenonu v séru je $1,5 \pm 0,2$ ml/min/kg. Drospirenon je vylučován v nezměněné formě pouze ve stopovém množství. Metabolity drospirenonu jsou vylučovány výkaly a močí při exkrečním 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 užívání. Hladiny drospirenonu v séru akumulují přibližně faktorem 3 v důsledku poměru konečného poločasu a dávkovacího intervalu.

Zvláštní populace

Vliv poruchy funkce ledvin

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 těžkou poruchou funkce ledvin (CLcr 30-50 ml/min) byly hladiny drospirenonu v průměru o 37 % vyšší ve srovnání s ženami s normální funkcí ledvin. Léčba drospirenonem u žen s mírnou až středně těžkou poruchou funkce ledvin byla také dobře tolerována. Léčba drospirenonem nevykazovala žádný klinicky významný účinek na koncentrace draslíku v séru.

Vliv poruchy funkce jater

U dobrovolnic se středně těžkou poruchou funkce jater byl ve studii hodnotící podání jednotlivé dávky pozorován 50% pokles perorální clearance (CL/F) ve srovnání s ženami s normální funkcí jater. Pozorovaný pokles clearance drospirenonu u dobrovolnic se středně těžkou 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 hyperkalémii), nebyl pozorován vzestup draslíku nad hranici rozmezí normálních hodnot. Závěrem lze říci, že u pacientek s mírnou nebo středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh B) byl drospirenon dobře tolerován.

Etnické skupiny

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

Ethinylestradiol

Absorpce

Perorálně podávaný ethinylestradiol je absorbován rychle a úplně.

Nejvyšší plazmatické koncentrace okolo 100 pg/ml je dosaženo po jednorázové orální dávce 30 µg během 1 – 2 hodin. Ethinylestradiol rozsáhle ovlivňuje účinek průchodu játry, který vykazuje vysokou interindividuální variabilitu. Absolutní bioavialabilita je přibližně 45 %.

Distribuce

Ethinylestradiol má zjevný distribuční objem přibližně 5 l/kg a váže se na plazmové proteiny z přibližně 98 %. Ethinylestradiol indukuje jaterní syntézu SHBG a kortikoid vázajícího globulinu CBG. Během léčby 30 µg ethinylestradiolu vzrůstá koncentrace SHBG v plazmě ze 70 na přibližně 350 nmol/l.

Ethinylestradiol přechází v malých množstvích do mateřského mléka (0,02 % dávky).

Biotransformace

Ethinylestradiol podléhá významnému metabolismu prvního průchodu v tenkém střevě a v játrech. Ethinylestradiol je primárně metabolizován aromatickou hydroxylací, vzniká však velké množství různých hydroxylovaných a methylovaných metabolitů, které jsou přítomny jako volné metabolity nebo konjugované s kyselinou glukuronovou a sírovou. Metabolická clearance ethinylestradiolu je 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. Eliminační poločas ethinylestradiolu je 20 hodin.

Rovnovážný stav

Rovnovážného stavu je dosaženo během druhé poloviny léčebného cyklu a sérové hladiny ethinylestradiolu se kumulují faktorem přibližně od 1.4 do 2.1.

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 Jangee, byly pozorovány účinky na diferenciaci pohlaví u plodů potkanů, ale nikoliv u plodů opic.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Tablety s účinnou látkou (žluté tablety):

Jádro tablety:

Monohydrát laktózy

Kukuřičný škrob

Přdbobtnalý (kukuřičný) škrob

Krospovidon (typ A a B)

Povidon K30

Polysorbát 80

Magnesium-stearát

Potah:

Polyvinylalkohol
Oxid titaničitý (E171)
Makrogol 3350
Mastek
Žlutý oxid železitý (E172)

Tablety s placebem (bílé tablety):

Jádro tablety:

Laktóza
Povidon K30
Magnesium-stearát

Potah:

Polyvinylalkohol
Oxid titaničitý (E171)
Makrogol 3350
Mastek

6.2 Inkompatibilita

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Blistry z hliníkové vytlačovací fólie a PVC/PVDC fólie.

Velikost balení:

1 x 28 potahovaných tablet (21 tablet s účinnou látkou plus 7 tablet placeba)
2 x 28 potahovaných tablet (21 tablet s účinnou látkou plus 7 tablet placeba)
3 x 28 potahovaných tablet (21 tablet s účinnou látkou plus 7 tablet placeba)
6 x 28 potahovaných tablet (21 tablet s účinnou látkou plus 7 tablet placeba)
13 x 28 potahovaných tablet (21 tablet s účinnou látkou plus 7 tablet placeba)

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Exeltis Czech s.r.o.
Želetavská 1449/9

140 00 Praha 4 - Michle
Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

17/048/10-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

27. 1. 2010/27. 6. 2016

10. DATUM REVIZE TEXTU

19. 1. 2023