

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Velmari 3 mg/0,02 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

24 růžových potahovaných tablet (aktivní tablety):

Jedna potahovaná tableta obsahuje 3 mg drospirenonu a 0,02 mg ethinylestradiolu.

Pomocné látky se známým účinkem: monohydrát laktózy 44 mg

4 bílé placebo (neaktivní) potahované tablety:

Bílé tablety neobsahují léčivé látky

Pomocné látky se známým účinkem: monohydrát laktózy 89,5 mg

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Aktivní tableta je růžová, kulatá, potahovaná o průměru 5,7 mm.

Tableta placebo je bílá, kulatá, potahovaná o průměru 5,7 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Perorální antikoncepce.

Rozhodnutí předepsat přípravek Velmari má být provedeno po zvážení jednotlivých současných rizikových faktorů ženy, zvláště rizikových faktorů pro žilní tromboembolismus (VTE), a toho, jaké je riziko VTE u přípravku Velmari 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 užívat přípravek Velmari

Tablety se musí užívat každý den přibližně ve stejnou dobu, v případě potřeby s trochou tekutiny, v pořadí uvedeném na blistru. Užívání tablet je nepřetržité. Užívá se jedna tableta denně po dobu 28 po sobě jdoucích dnů. Každé následné balení se začne užívat den po užití poslední tablety z předchozího balení. Krvácení z vysazení obvykle začíná druhý až třetí den po zahájení užívání tablet placeba (poslední řada) a nemusí skončit před zahájením užívání tablet z dalšího blistru.

Jak začít užívat přípravek Velmari

- Nepředcházelo-li užívání hormonální antikoncepce [v předchozím měsíci]

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

- Přejít z kombinované hormonální antikoncepce (kombinovaná perorální antikoncepce (COC), vaginální kroužek nebo transdermální náplast)

Žena by měla zahájit užívání přípravku Velmari nejlépe hned následující den po užití poslední aktivní tablety (poslední tableta obsahující léčivé látky) předchozího kombinovaného perorálního kontraceptiva. Nejpozději však v den následující po obvyklém intervalu bez užívání tablet nebo po období užívání placebové tablety předchozího COC. V případě použití vaginálního kroužku nebo transdermální náplasti by měla žena začít užívat Velmari přednostně v den vyjmutí, ale nejpozději v době, kdy by mělo dojít k jejich další aplikaci.

- Přejít z antikoncepční metody zahrnující pouze progestagen (pilulka obsahující pouze progestagen, injekce, implantát) nebo z nitroděložního systému uvolňujícího progestagen (IUS).

Žena může přejít z pilulky obsahující pouze progestagen kdykoli (z implantátu nebo IUS v den jejich vyjmutí, z injekčního přípravku v den, kdy by měla být aplikována další injekce), ale má být ve všech těchto případech informována, aby používala navíc bariérovou metodu po dobu prvních 7 dnů užívání tablet.

- Užívání po potratu v prvním trimestru

Žena může začít užívat ihned. Pokud tak učiní, nepotřebuje používat další antikoncepci.

- Užívání po porodu nebo potratu v druhém trimestru

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

Kojící ženy viz bod 4.6

Postup při vynechání tablet

Placebo tablet z poslední (4.) řady blistru si nemusí všimnout. Naopak, měla by vynechané placebo tablety zlikvidovat pro zabránění neúmyslného prodloužení fáze užívání tablet placeba. Následující rada se týká pouze **vynechání aktivních tablet**:

Pokud se užití tablety opozdí **o méně než 24 hodin**, není antikoncepční ochrana narušena. Žena by měla užít tabletu okamžitě, jakmile si chybu uvědomí a další tabletu pak užije v obvyklou dobu.

Pokud se užití tablety opozdí **o více než 24 hodin**, může být antikoncepční ochrana narušena. Další opatření se pak mohou řídit následujícími dvěma základními pravidly:

1. Doporučená délka intervalu užívání placebo tablet je 4 dny, užívání tablet nesmí být nikdy přerušeno na dobu delší než 7 dnů.
2. K dosažení odpovídající suprese hypothalamo-hypofyzo-ovariální osy je třeba 7 dnů nepřerušného užívání tablet.

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

- 1. - 7. den

Uživatelka musí užít poslední vynechanou tabletu okamžitě, jakmile si chybu uvědomí, i kdyby to znamenalo užití dvou tablet současně. Poté pokračuje v užívání tablet v obvyklou dobu. Navíc je třeba používat v následujících 7 dnech bariérovou metodu antikoncepce jako např. kondom. Pokud došlo v předchozích 7 dnech k pohlavnímu styku, je třeba uvážit možnost otěhotnění. Čím více tablet bylo vynecháno a čím blíže byly tyto tablety k pravidelnému intervalu bez užívání, tím větší je riziko otěhotnění.

- 8. - 14. den

Uživatelka musí užít poslední vynechanou tabletu okamžitě, jakmile si chybu uvědomí, i kdyby to znamenalo užití dvou tablet současně. Poté pokračuje v užívání tablet v obvyklou dobu. Pokud žena užívala tablety pravidelně po dobu 7 dnů před první vynechanou tabletou, další antikoncepční opatření nejsou nutná. Není-li tomu tak, nebo vynechala-li žena více než 1 tabletu, je třeba doporučit zvláštní antikoncepční opatření po dobu 7 dnů.

- 15. - 24. den

Vzhledem k nadcházejícímu intervalu užívání placebo tablet je velké nebezpečí snížení spolehlivosti antikoncepce. Přesto však upravením schématu užívání lze předejít snížení antikoncepční ochrany. Bude-li se pacientka řídit některým z následujících dvou možných postupů, není třeba používat další antikoncepční 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 antikoncepční opatření po dobu 7 dnů.

1. Uživatelka musí užít poslední vynechanou tabletu okamžitě, jakmile si chybu uvědomí, i kdyby to znamenalo užití dvou tablet současně. Poté pokračuje v užívání tablet v obvyklou dobu. 4 placebo tablety z poslední řady musí být zlikvidovány. Užívání z následujícího blistru pak zahájí okamžitě. Krvácení z vysazení se pravděpodobně dostaví až po využívání aktivních tablet druhého blistru, ale během užívání tablet může dojít ke špinění nebo krvácení z průniku.

2. Ženě lze také poradit, aby přerušila užívání aktivních tablet ze stávajícího blistru. Následně má užívat placebo tablety z poslední řady blistru až po dobu 4 dnů – včetně dnů, kdy byly tablety vynechány, a následuje užívání z dalšího blistru.

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

Postup v případě gastrointestinálních obtíží

V případě závažnějších gastrointestinálních obtíží (např. zvracení, průjem) nemusí dojít k úplnému vstřebání a je třeba dalších antikoncepčních opatření. Dojde-li během 3 - 4 hodin po užití tablety ke zvracení, má být co nejdříve užita nová (náhradní) tableta. Nová tableta se má pokud možno užít do 24 hodin od obvyklé doby užití tablety. Pokud uplynulo více než 24 hodin, lze aplikovat doporučení pro vynechané tablety uvedené v bodě 4.2 "Postup při vynechání tablet", je-li použitelné. Pokud žena nechce měnit obvyklý způsob užívání tablet, musí užít zvláštní tabletu/y z jiného blistru.

Jak posunout nebo oddálit krvácení

Přeje-li si žena oddálit krvácení, musí pokračovat v užívání tablet z dalšího blistru přípravku Velmari bez užívání placebo tablet ze současného blistru. Tak lze pokračovat podle potřeby až do využívání aktivních tablet z druhého blistru. Během této doby může žena pozorovat krvácení z průniku nebo špinění. Po fázi tablet placebo pak žena opět pokračuje v pravidelném užívání přípravku Velmari.

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

Doplňující informace pro zvláštní skupiny osob

Pediatrická populace

Přípravek Velmari je indikován pouze po menarche.

Starší pacientky

Přípravek Velmari není indikován po menopauze.

Pacientky s poruchou funkce jater

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

Pacientky s poruchou funkce ledvin

Přípravek Velmari 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 užívat u následujících stavů. Pokud se některý z těchto stavů objeví poprvé v průběhu užívání kombinovaného perorálního kontraceptiva, užívání přípravku je třeba okamžitě ukončit.

- Přítomnost nebo riziko žilního tromboembolismu (VTE)
 - žilní tromboembolismus-současný žilní tromboembolismus (léčený pomocí antikoagulancií) nebo anamnéza VTE (např. hluboká žilní trombóza [DVT] nebo plicní embolie [PE])

- známá dědičná nebo získaná predispozice pro žilní tromboembolismus, jako je rezistence na APC (včetně faktoru V Leiden), deficit antitrombinu III, deficit proteinu C, deficit proteinu S
- velký chirurgický zákrok s 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.
- Přítomnost nebo anamnéza závažného onemocnění jater až do navrácení jaterních funkcí k normálu.
- Závažná renální insuficience nebo akutní renální selhání.
- Přítomnost nebo anamnéza jaterních nádorů (benigních nebo maligních).
- Známé nebo suspektní malignity ovlivnitelné pohlavními hormony (např. genitální orgány či prsa).
- Nediagnostikované vaginální krvácení
- Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Užívání přípravku Velmari je kontraindikováno při současném užívání léčivých přípravků obsahujících ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir, léčivých přípravků obsahujících glekaprevir/pibrentasvir nebo sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (viz bod a 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Upozornění

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

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

V případě podezření nebo potvrzení VTE nebo ATE má být podávání CHC přerušeno. V případě nasazení antikoagulační léčby má být zahájeno podávání vhodné alternativní antikoncepce vzhledem k teratogenitě antikoagulační léčby (kumariny).

- Oběhové poruchy

Riziko žilního tromboembolismu (VTE)

Užívání jakékoli kombinované hormonální antikoncepce (CHC) zvyšuje riziko žilního tromboembolismu (VTE) ve srovnání s jejím neužíváním. **Přípravky, které obsahují levonorgestrel, norgestimát nebo norethisteron jsou spojovány s nejnižším rizikem VTE. Další přípravky, jako je přípravek Velmari mohou mít až dvakrát vyšší úroveň rizika. Rozhodnutí používat jakýkoli přípravek jiný než ten, který má nejnižší riziko VTE, má být učiněno po diskuzi se ženou, aby se zajistilo, že rozumí riziku VTE u přípravku Velmari, rozumí, jak její současné rizikové faktory toto riziko ovlivňují a že riziko VTE je nejvyšší v prvním roce užívání léku. Existují také některé důkazy, že riziko je zvýšené, když je CHC opětovně zahájena po pauze v užívání trvající 4 týdny nebo déle.**

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

Odhaduje se¹ že z 10 000 žen, které používají CHC obsahující drospirenon se u 9 až 12 žen vyvine VTE během jednoho roku; v porovnání s přibližně 6² případy u žen, které používají CHC obsahující levonorgestrel.

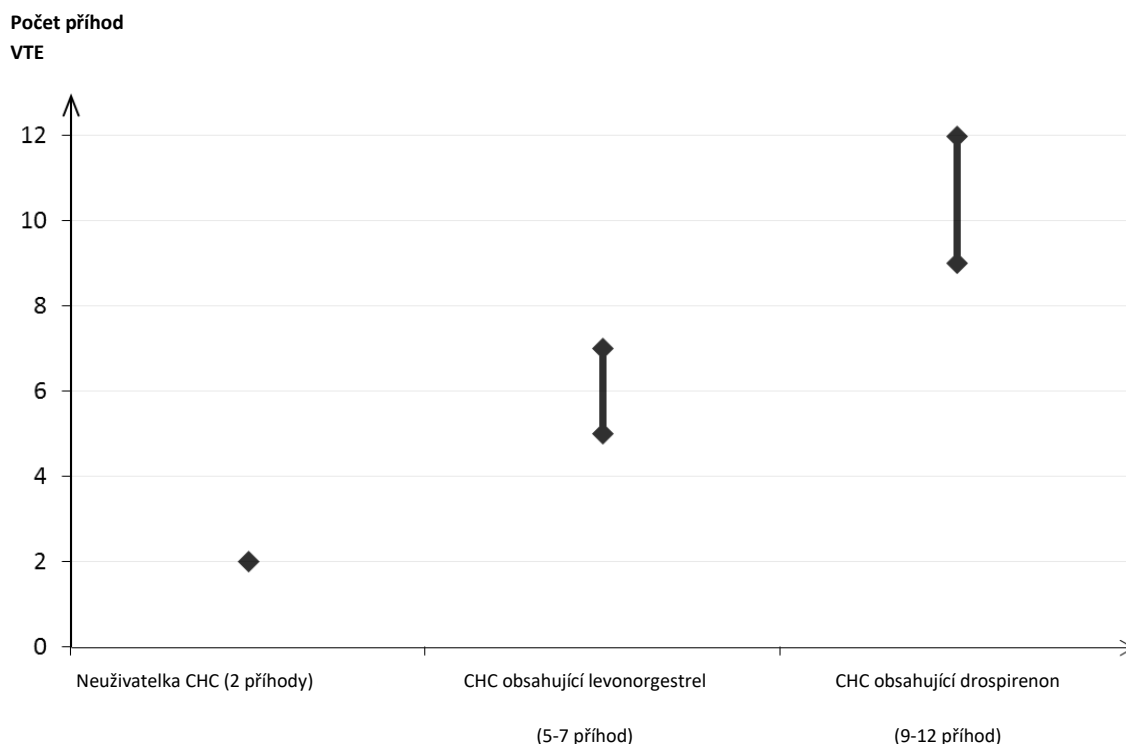
V obou případech je tento počet VTE za rok menší než počet očekávaný u žen během těhotenství nebo po porodu.

VTE může být fatální v 1-2 % případů.

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

Počet příhod VTE na 10 000 žen za rok



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

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

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.	V těchto situacích je doporučeno ukončit používání/užívání náplasti/pilulky/kroužku (v případě plánovaného chirurgického výkonu minimálně 4 týdny předem) a nezahajovat užívání/používání do dvou týdnů po kompletní remobilizaci. Měla by se použít další antikoncepční metoda pro zabránění nechtěnému těhotenství. Antitrombotická léčba by měla být zvážena, pokud přípravek Velmari nebyl předem vysazen.

Poznámka: dočasná imobilizace, včetně cestování letadlem > 4 hodiny může být také rizikovým faktorem VTE, zvláště u žen s dalšími rizikovými faktory	
Pozitivní rodinná anamnéza (žilní tromboembolismus kdykoli u sourozence nebo rodiče, zvláště v relativně nízkém věku např. do 50 let věku).	Pokud je suspektní hereditární predispozice, měla by být žena před rozhodnutím o používání jakékoli CHC odeslána k odborníkovi na konzultaci
Další onemocnění související s VTE	Zhoubné onemocnění, systémový lupus erytematodes, hemolyticko-uremický syndrom, chronické zánětlivé onemocnění střev (Crohnova choroba nebo ulcerózní kolitida) a srpkovitá anémie
Vyšší věk	Zvláště nad 35 let

Není žádná shoda o možné roli varixů a povrchové tromboflebitidy v nástupu nebo progresi žilní trombózy.

Zvýšené riziko tromboembolismu v těhotenství a zvláště během šestinedělí musí být zváženo (pro informaci o „Fertilita, těhotenství a kojení“ viz bod 4.6).

Příznaky VTE (hluboká žilní trombóza a plicní embolie)

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

Příznaky hluboké žilní trombózy (DVT) mohou zahrnovat:

- jednostranný otok nohy a/nebo chodidla nebo podél žíly v noze;
- bolest nebo citlivost v noze, která může být pociťována pouze vstoje 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 Velmar je kontraindikován, pokud má žena jeden závažný rizikový faktor nebo více rizikových faktorů ATE, které pro ni představují riziko arteriální trombózy (viz bod 4.3). Pokud má žena více než jeden rizikový faktor, je možné, že zvýšení rizika je vyšší

než součet jednotlivých faktorů - v tomto případě má být zváženo její celkové riziko. Pokud je poměr přínosů a rizik považován za negativní, nemá být CHC předepisována (viz bod 4.3).

Tabulka: Rizikové faktory ATE

Rizikový faktor	Poznámka
Vyšší věk	Zvláště nad 35 let
Kouření	Ženě by mělo být doporučeno, aby nekouřila, pokud chce používat CHC. Ženám ve věku nad 35 let, které dále kouří, by mělo být důrazně doporučeno, aby používaly jinou metodu antikoncepce.
Hypertenze	
Obezita (index tělesné hmotnosti nad 30 kg/m ²)	Při zvýšení BMI se významně zvyšuje riziko. Zvláště důležité u žen s dalšími rizikovými faktory
Pozitivní rodinná anamnéza (arteriální tromboembolismus kdykoli u sourozence nebo rodiče, zvláště v relativně nízkém věku např. do 50 let věku).	Pokud je suspektní hereditární predispozice, měla by být žena odeslána k odborníkovi na konzultaci před rozhodnutím o používání jakékoli CHC
Migréna	Zvýšení frekvence nebo závažnosti migrény během používání CHC (což může být prodromální známka cévní mozkové příhody) může být důvodem okamžitého ukončení léčby
Další onemocnění související s nežádoucími cévními příhodami	Diabetes mellitus, hyperhomocysteinémie, chlopenní srdeční vada a fibrilace síní, dyslipoproteinémie a systémový lupus erythematosus.

Příznaky ATE

V případě příznaků má 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.

Nádory

V některých epidemiologických studiích bylo hlášeno zvýšené riziko karcinomu děložního hrdla při dlouhodobém užívání COC (déle než 5 let), ale stále pokračují spory o tom, do jaké míry tento

výsledek souvisí s dalšími zjištěnými faktory sexuálního chování a dalšími faktory, jako je lidský papilomavirus (HPV).

Meta-analýza z 54 epidemiologických studií hovoří o lehce zvýšeném relativním riziku ($RR = 1,24$) diagnózy karcinomu prsu u žen, které právě užívají COC. Toto zvýšené riziko postupně klesá během 10 let po ukončení užívání COC. Vzhledem k tomu, že karcinom prsu je vzácný u žen do 40 let, zvýšení počtu diagnostikovaných karcinomů prsu u současných a dřívějších uživatelů COC je malé ve vztahu k celkovému riziku karcinomu prsu. Tyto studie neposkytují důkaz kauzality. Příčinou pozorovaného zvýšení rizika karcinomu prsu u uživatelů COC může být časnější diagnóza, biologický účinek COC nebo kombinace obojího. Karcinom prsu diagnostikovaný u současných nebo minulých uživatelů bývá klinicky méně pokročilý než u žen, které COC nikdy neužívaly.

Ve vzácných případech byly u uživatelů COC hlášeny benigní jaterní tumory a velmi výjimečně maligní tumory jater. Ojedinelé byly tyto tumory příčinou život ohrožujícího nitrobřišního krvácení. Objeví-li se silná bolest v nadbřišku, zvětšení jater nebo známky nitrobřišního krvácení u ženy užívající COC, je třeba v diferenciální diagnóze vzít v úvahu možnost hepatálního tumoru.

Při užívání vyšších dávek COC (50 µg ethinylestradiol) se riziko vzniku endometriálních a ovariálních tumorů snižuje. Zatím není ověřeno, zda se to vztahuje také na nižší dávky.

Další stavy

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

U žen, které trpí hypertriglyceridemií, nebo které mají toto onemocnění v rodinné anamnéze, může nastat v průběhu užívání kombinovaných perorálních kontraceptiv (COC) zvýšené riziko pankreatitidy.

Přestože bylo u mnoha žen užívajících COC zaznamenáno mírné zvýšení krevního tlaku, klinicky významný vzestup je vzácný. Pouze v těchto výjimečných případech je okamžité vysazení COC oprávněné. Pokud se však v průběhu užívání COC u již dříve existující hypertenze rozvinou konstantně zvýšené hodnoty nebo významný vzestup krevního tlaku, které neodpovídají na antihypertenzní léčbu, je třeba kombinovanou perorální antikoncepci vysadit. Uzná-li lékař za vhodné, lze COC opět nasadit, pokud je antihypertenzní terapií dosaženo normálních hodnot krevního tlaku.

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

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

Přerušování užívání COC může být nevyhnutelné při akutních nebo chronických poruchách jaterních funkcí, než se markery jaterních funkcí vrátí k normálním hodnotám. Přerušování užívání COC rovněž vyžaduje recidiva cholestatické žloutenky nebo s cholestázou souvisejícího pruritu, které se poprvé objevily v těhotenství nebo během dřívějšího užívání pohlavních steroidů.

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

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

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

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

Velmari obsahuje laktózu a sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje 44 mg monohydrátu laktózy v jedné tabletě. Patientky se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

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

Lékařské vyšetření / konzultace

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

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

Ženy mají být informovány, že hormonální antikoncepce nechrání před HIV infekcí (AIDS) a dalšími sexuálně přenosnými chorobami.

Snížení účinnosti

Účinnost COC může být snížena například při vynechání aktivní tablety (viz bod 4.2), v případě gastrointestinálních poruch při užívání aktivních tablet (viz bod 4.2), nebo při současném užívání dalších léků (viz bod 4.5).

Snížení kontroly cyklu

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

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

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

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

- Účinky jiných léčivých přípravků na přípravek Velmari

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

Postup

Enzymová indukce může být pozorována již po několika dnech léčby. Maximální enzymová indukce je obvykle pozorována během několika týdnů. Po přerušení léčby může enzymová indukce přetrvávat po dobu 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 jaterní enzymy, doporučuje se používat jinou spolehlivou nehormonální metodu kontracepce.

Následující interakce byly popsány v literatuře.

Látky, které zvyšují 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 potenciální interakce s enzymovými induktory zůstává neznámá.

Současné podávání silných inhibitorů CYP3A4 může vést ke zvýšení plazmatické koncentrace estrogenu 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.

- Účinky přípravku Velmari na jiné léčivé přípravky

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

Na základě studií interakcí *in vivo* na dobrovolnicích, které užívaly omeprazol, simvastatin nebo midazolam jako substrát, se ukázalo, že klinicky významná 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 plazmatické koncentrace.

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

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

- Jiné formy interakce

Laboratorní vyšetření

Užívání kontracepčních steroidů může ovlivnit výsledky některých laboratorních testů, včetně biochemických parametrů jaterních, thyreoidálních, adrenálních a renálních funkcí, plasmatických hladin proteinů (vazebných) např. transkortinu (CBG) a lipid/lipoproteinové frakce, parametrů sacharidového metabolismu, koagulace a fibrinolýzy. Změny obvykle zůstávají v normálním rozsahu laboratorních referenčních hodnot. Drospirenon způsobuje zvýšení plasmatické aktivity reninu a plasmatického aldosteronu svoji mírnou antimineralokortikoidní aktivitou.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Přípravek Velmari není indikován během těhotenství.

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

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

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

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

Kojení

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

Fertilita

Přípravek Velmari je indikován k prevenci otěhotnění. Informace o návratu fertility viz bod 5.1.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

Závažné nežádoucí účinky u uživatelů COC viz také bod 4.4.

Během užívání přípravku Velmari byly hlášeny následující nežádoucí účinky

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

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

Třída orgánových systémů (verze MedDRA 9.1)	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Méně časté ($\geq 1/1000$ až $> 1/100$)	Vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $> 1/1000$)	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
Infekce a infestace			kandidóza	
Poruchy krve a lymfatického systému			anémie trombocytemie	
Poruchy imunitního systému			alergická reakce	Exacerbace příznaků dědičného a získaného angioedému. hypersenzitivita
Endokrinní poruchy			endokrinní porucha	
Poruchy metabolismu a výživy			zvýšená chuť k jídlu anorexie hyperkalemie hyponatremie	
Psychiatrické poruchy	psychická labilita	deprese nervozita somnia	anorgasmie nespavost	
Poruchy nervového systému	bolesti hlavy	závratě parestázie	vertigo třes	
Poruchy oka			zánět spojivek suché oči další oční poruchy	
Srdeční poruchy			tachykardie	
Cévní poruchy		migréna křečové žíly hypertenze	flebitida jiná porucha cév epistaxe synkopa žilní tromboembolismus (VTE) arteriální tromboembolismus (ATE)	

Gastrointestinální poruchy	nauzea	bolesti břicha zvracení dyspepsie flatulence gastritida průjem	zvětšené břicho gastrointestinální poruchy plynatost hiátová hernie orální kandidóza zácpa pocit sucha v ústech	
Poruchy jater a žlučových cest			bolesti žlučníku cholecystitida	
Poruchy kůže a podkožní tkáně		akné svědění vyrážka	chloasma ekzém alopecie akneiformní dermatitis suchá kůže erythema nodosum hypertrichóza kožní poruchy kožní strie kontaktní dermatitida fotosenzitivní dermatitida kožní uzlíky	erythema multiforme
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		bolest v zádech bolest v končetinách svalové křeče		
Poruchy reprodukčního systému a prsu	bolest na prsou metroragie* amenorea	vaginální kandidóza pánevní bolesti zvětšení prsů fibrocystické onemocnění prsu děložní/vaginální krvácení* výtok z genitálií návaly horka vaginitida poruchy menstruace dysmenorea hypomenorea menoragie suchost pochvy suspektní nález ve stěru Pap snížení libida	dyspareunie vulvovaginitida krvácení po pohlavním styku krvácení z vysazení cysta v prsu hyperplazie prsu novotvary prsu cervikální polyp atrofie endometria ovariální cysty zvětšení dělohy	

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		astenie zvýšené pocení edém (celkový edém, periferní edém, edém obličeje)	malátnost	
Vyšetření		zvýšení tělesné hmotnosti	snížení tělesné hmotnosti	

* nepravidelnosti krvácení obvykle vymizí během další léčby

Popis vybraných nežádoucích účinků

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

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

* žilní tromboembolické poruchy

* arteriální tromboembolické poruchy

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

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

Interakce

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 Velmari nejsou dosud žádné zkušenosti. Na základě zkušeností s ostatními perorálními kombinovanými kontraceptivy by se při předávkování aktivními tabletami

mohly vyskytnout tyto příznaky: nauzea, zvracení a krvácení z vysazení. Krvácení z vysazení se může objevit i u dívek, které náhodně užily tento přípravek a doposud nemenstruovaly. Antidotum neexistuje a další léčba má být symptomatická.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina (ATC): Progestogeny a estrogeny, fixní kombinace.

ATC kód: G03AA12

Pearl Index for method failure: 0,41 (upper two-sided 95 % confidence limit: 0,85).

Overall Pearl Index (method failure + patient failure): 0,80 (upper two-sided 95% confidence limit: 1,30).

Antikoncepční účinek přípravku Velmari je založen na spolupůsobení různých faktorů. Nejdůležitějším z nich je inhibice ovulace a změny endometria.

Během tři cykly trvající studie sledující inhibici ovulace a porovnávající podávání drospirenonu 3 mg/ethinylestradiolu 0,020 mg ve 24denním dávkovacím režimu oproti 21dennímu dávkovacímu režimu, vykázal 24denní režim vyšší supresi vývoje folikulů. Po úmyslném pochybení v dávkování během třetího cyklu léčby byla u většího množství žen ve 21denním režimu pozorována ovariální aktivita včetně zvýšeného rizika ovulace ve srovnání s ženami ve 24denním režimu užívání. Ovariální aktivita se vrátila na úroveň před léčbou během následujícího cyklu po ukončení léčby u 91,8 % žen ve 24denním režimu užívání.

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

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

Přípravek Velmari byl jako terapie mírné formy akné u žen hodnocen ve dvou multicentrických, dvojité slepých, randomizovaných a placebem kontrolovaných studiích.

Po šesti měsících léčby ve srovnání s placebem přípravek Velmari přinesl klinicky a statisticky významné snížení výskytu zánětlivých lézí 15,6% (49,3 % vs. 33,7 %), u nezápětlivých lézí 18,5% (40,6 % vs. 22,1 %), a lézí celkem 16,5% (44,6 % vs. 28,1 %), jakož i vyšší procento pacientek s hodnocením „čistá“ nebo „téměř čistá“ na stupnici ISGA 11,8% (18,6 % vs 6,8 %).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Drospirenon

Absorpce

Perorálně podaný drospirenon je rychle a téměř úplně absorbován. Maximální koncentrace látky v séru – asi 38 ng/ml – je dosaženo přibližně za 1 – 2 hodiny po jednorázovém podání. Biologická dostupnost je 76 – 85 %. Na biologickou dostupnost drospirenonu nemá současné požití potravy žádný vliv.

Distribuce

Po perorálním podání klesá sérová hladina drospirenonu s konečným poločasem 31 hodin. Drospirenon je vázán na sérový albumin, není vázán na pohlavní hormony 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

Drospirenon je po perorálním podání z velké části metabolizován. Nejdůležitějšími metabolity v plazmě jsou kyselá forma drospirenonu vzniklá otevřením laktonového kruhu a 4,5-dihydro-drospirenon-3-sulfát, tvořené redukcí a následnou sulfatací. Drospirenon je také předmětem oxidativního metabolismu katalyzovaného CYP3A4.

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

Eliminace

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

Rovnovážný stav

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

Zvláštní skupiny pacientů

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

Etnické skupiny

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

Ethinylestradiol

Absorpce

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

Distribuce

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

Biotransformace

Ethinylestradiol podléhá významnému metabolismu prvního průchodu v tenkém střevě a játrech. Ethinylestradiol je primárně metabolizován aromatickou hydroxylací, vzniká však velké množství různých hydroxylovaných a methylovaných metabolitů, které jsou přítomny jako volné metabolity nebo jako konjugáty s glukuronidy a sulfáty. Metabolická clearance ethinylestradiolu je kolem 5 ml/min/kg. *In vitro* je ethinylestradiol reverzibilní inhibitor CYP2C19, CYP1A1 a CYP1A2 a pevně vázaný inhibitor CYP3A4/5, CYP2C8 a CYP2J2.

Eliminace

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

Rovnovážný stav

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

U laboratorních zvířat byly účinky drospirenonu a ethinylestradiolu omezeny na ty, které jsou spojeny s jejich známým farmakologickým působením. Zejména studie reprodukční toxicity odhalily u zvířat embryotoxické a fetotoxické účinky, které jsou považovány za druhově specifické. Při expozici drospirenonu v dávkách vyšších, než jaké jsou přijímány v přípravku Velmari, byly pozorovány účinky na diferenciaci pohlaví u plodů potkanů, ale nikoliv u plodů opic.

Studie posouzení rizika pro životní prostředí ukázaly, že ethinylestradiol a drospirenon mají potenciál představovat riziko pro vodní prostředí (viz bod 6.6).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Potahované tablety (růžové) s léčivou látkou:

- **Jádro tablety**
 - monohydrát laktózy
 - předbobtnalý kukuřičný škrob
 - povidon K-30 (E1201)
 - sodná sůl kroskaramelózy
 - polysorbát 80

- magnesium-stearát (E572)
- **Potahová vrstva tablet:**
 - polyvinylalkohol
 - oxid titaničitý (E171)
 - makrogol 3350
 - mastek
 - žlutý oxid železitý (E172)
 - červený oxid železitý (E172)
 - černý oxid železitý (E172)

Placebo potahované tablety (bílé)

- **Jádro tablety:**
 - laktóza
 - povidon K-30 (E1201)
 - magnesium-stearát (E572)
- **Potahová vrstva tablet:**
 - polyvinylalkohol
 - oxid titaničitý (E171)
 - makrogol 3350
 - mastek

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Čirý až lehce neprůhledný PVC/PVdC-Al blistr. Každý blistr obsahuje 24 růžových aktivních potahovaných tablet a 4 bílé placebo potahované tablety.

Velikost balení:

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

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

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/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

17/613/12-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

31. 10. 2012/16. 3. 2017

10. DATUM REVIZE TEXTU

19. 1. 2023