

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Mywy 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: Jedna tableta obsahuje 41,80 mg laktózy (ve formě monohydrátu).

4 bílé placebo (neaktivní) potahované tablety

Bílá tableta neobsahuje léčivé látky.

Pomocná látka se známým účinkem: Jedna tableta obsahuje 89,50 mg bezvodé laktózy.

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 Mywy 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 Mywy v porovnání s dalšími přípravky kombinované hormonální antikoncepce (CHC) (viz body 4.3 a 4.4).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Jak užívat přípravek Mywy

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

Jak začít užívat přípravek Mywy

- *Nepředcházelo-li užívání hormonální antikoncepce (v předchozím měsíci).*

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

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

Žena má zahájit užívání přípravku Mywy nejlépe ihned následující den po ukončení užívání poslední aktivní tablety (poslední tableta obsahující léčivé látky) Vaší předchozí antikoncepce, nejpozději však v den následující po obvyklém intervalu bez užívání tablet (nebo po ukončení užívání poslední neaktivní tablety předchozího COC). V případě přechodu z kombinované antikoncepce pomocí vaginálního kroužku nebo transdermální náplasti má žena začít užívat přípravek Mywy přednostně v den vyjmutí, ale nejpozději v době, kdy má dojít k jejich další aplikaci.

- *Přechod 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 jeho 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 s užíváním 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

Vynechání placebo tablet z poslední (4.) řady blistru není třeba věnovat pozornost. Je však třeba placebo tablety zlikvidovat, aby se zabránilo neúmyslnému prodloužení fáze užívání placebo tablet.

Následující doporučení se týká pouze **vynechání aktivních tablet**:

Pokud se užití tablety opozdí o **méně než 24 hodin**, není antikoncepční ochrana narušena. Žena má 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 snížena. 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 dní.
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. Pokud došlo v předchozích 7 dnech k pohlavnímu styku, je třeba zvážit možnost otěhotnění. Čím více tablet bylo vynecháno a čím blíže byly tyto tablety k fázi užívání placebo tablet, 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 další antikoncepční opatření po dobu 7 dnů.

- 15. - 24. den

Riziko snížení spolehlivosti antikoncepce je bezprostřední vzhledem k nadcházející fázi užívání placebo tablet. Přesto však upravením schématu užívání lze předejít snížení antikoncepční ochrany. Bude-li se žena 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, má žena 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. Poté okamžitě zahájí užívání z následujícího blistru. Krvácení z vysazení se pravděpodobně dostaví až po vysazení aktivních tablet z druhého blistru, ale během užívání tablet může dojít ke špinění nebo krvácení z průniku.
2. Ženě lze také doporučit, aby přerušila užívání aktivních tablet ze stávajícího blistru. Má užívat placebo tablety z poslední řady až po dobu 4 dnů, včetně těch dnů, kdy vynechala tablety, a následně užívat tablety z dalšího blistru.
Pokud žena zapomene užít tablety a následně se nedostaví krvácení z vysazení ve fázi užívání placebo tablet, je třeba zvážit možnost těhotenství.

Postup v případě gastrointestinálních obtíží

V případě těžkých gastrointestinálních poruch (např. zvracení nebo průjem) nemusí dojít k úplnému vstřebání a je třeba dalších antikoncepčních opatření. Dojde-li během 3-4 hodin po užití aktivní tablety ke zvracení, má se co nejdříve užít nová (náhradní) tableta. Nová tableta se má, pokud možno, užít do 24 hodin od obvyklé doby užívání tablet. Pokud uplynulo více než 24 hodin, platí doporučení pro vynechané tablety uvedené v bodě 4.2 "Postup při vynechání tablet". Pokud žena nechce změnit obvyklý způsob užívání tablet, musí užít další tabletu (tablety) z dalšího blistru.

Jak oddálit krvácení z vysazení

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

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

Doplňující informace pro zvláštní skupiny osob

Pediatrická populace

Přípravek Mywy je indikován pouze po menarche.

Starší pacientky

Přípravek Mywy není indikován po menopauze.

Pacientky s poruchou funkce jater

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

Pacientky s poruchou funkce ledvin

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

Způsob podání

Perorální podání.

4.3 Kontraindikace

Kombinovaná hormonální antikoncepce (CHC) se nesmí užívat u následujících stavů. Pokud se některý z těchto stavů objeví poprvé v průběhu užívání CHC, užívání přípravku je třeba okamžitě ukončit.

Přítomnost nebo riziko žilního tromboembolismu (VTE)

- Žilní tromboembolismus – současný VTE (léčený pomocí antikoagulancií), nebo anamnéza VTE (např. hluboká žilní trombóza [DVT] nebo plicní embolie [PE]).
- Známa 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).
- Známa hereditární nebo získaná predispozice k arteriálnímu tromboembolismu, jako je hyperhomocysteinemie 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 přítomnost jednoho závažného rizikového faktoru, jako je:
 - diabetes mellitus s cévními příznaky,
 - těžká hypertenze,
 - těžká dyslipoproteinemie.
- Těžké jaterní onemocnění právě probíhající nebo v anamnéze až do navrácení hodnot jaterních funkcí k normálu.
- Závažná renální insuficience nebo akutní selhání ledvin.
- Přítomnost nebo anamnéza jaterních nádorů (benigních nebo maligních).
- Známé nebo suspektní malignity ovlivnitelné pohlavními steroidy (např. pohlavní orgány či prsa).
- Nediagnostikované vaginální krvácení.
- Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Přípravek Mywy je kontraindikován při současném užívání léčivých přípravků obsahujících ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir, léčivých přípravků obsahujících glekaprevir/pibrentasvir nebo sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (viz body 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 Mywy 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 má užívání přípravku Mywy ukončit.
- V případě podezření nebo potvrzení (VTE) nebo (ATE) musí být přerušeno užívání CHC. V případě, že je zahájena antikoagulační léčba, má být užívána adekvátní alternativní antikoncepce, a to z důvodu teratogenních účinků antikoagulační léčby (kumariny).

Cirkulační poruchy

Riziko žilního tromboembolismu (VTE)

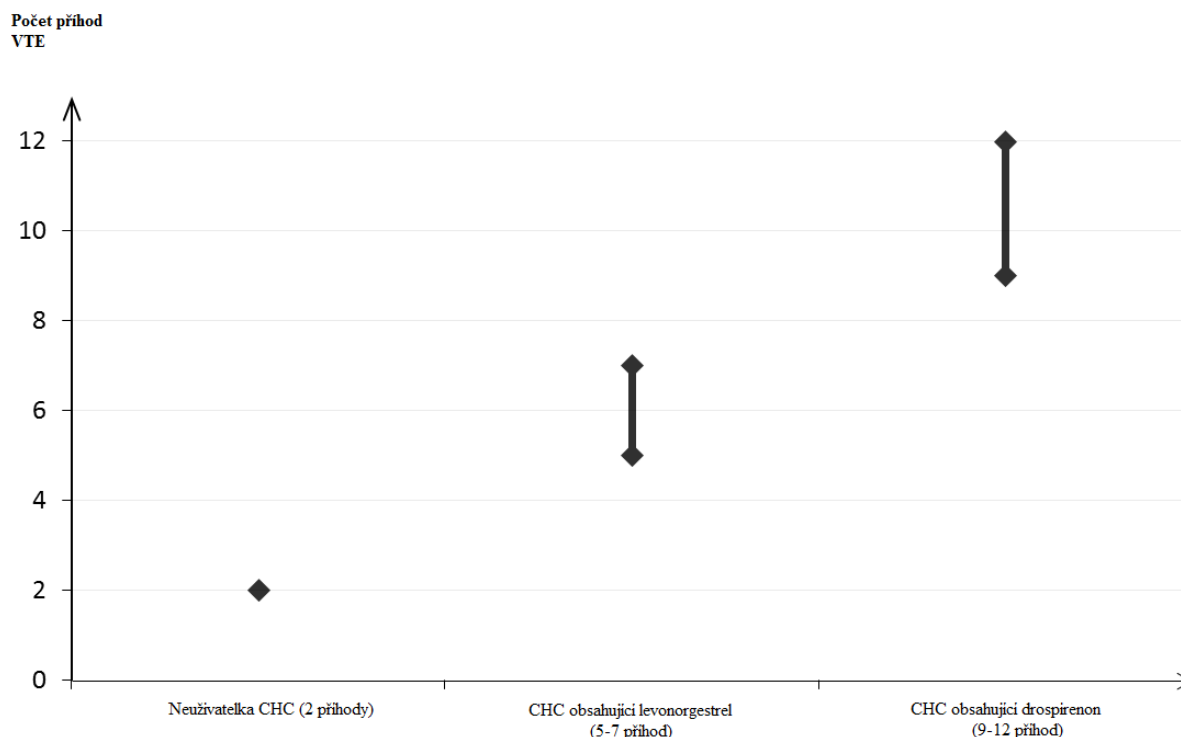
Užívání jakékoli kombinované hormonální antikoncepce (CHC) zvyšuje riziko žilního tromboembolismu (VTE) ve srovnání s jejím neužíváním. **Přípravky, které obsahují levonorgestrel, norgestimat nebo norethisteron jsou spojovány s nejnižším rizikem VTE. Další přípravky, jako je přípravek Mywy, mohou mít až dvakrát vyšší úroveň rizika. Rozhodnutí používat jakýkoli přípravek jiný než ten, který má nejnižší riziko VTE, má být učiněno pouze po diskuzi se ženou, aby se zajistilo, že rozumí riziku VTE u přípravku Mywy, 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 užívají CHC obsahující levonorgestrel. V obou případech je tento počet VTE za rok menší, než počet očekávaný u žen během těhotenství nebo 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 obsahujícími levonorgestrel.

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

Graf 1 Příhody VTE na 10 000 žen za rok



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

Rizikové faktory VTE

Riziko žilních tromboembolických komplikací u uživatelky CHC se může podstatně zvyšovat u ženy, která má další rizikové faktory, zvláště pokud je přítomno více rizikových faktorů (viz tabulka 1). Přípravek Mywy 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 tom případě má být zváženo její celkové riziko VTE. Pokud je poměr přínosů a rizik považován za negativní, nesmí být CHC předepisována (viz bod 4.3).

Tabulka 1 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 v dolních končetinách a pánvi, neurochirurgický zákrok nebo větší trauma.	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. Má být použita jiná metoda antikoncepce, aby nedošlo k nechtěnému těhotenství.
Poznámka: dočasná imobilizace, včetně cestování letadlem > 4 hodiny může být také rizikovým faktorem VTE, zvláště u žen s dalšími rizikovými faktory.	Antitrombotická léčba má být zvážena, pokud přípravek Mywy 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, má být žena před rozhodnutím o užívání jakékoli CHC odeslána k odborníkovi na konzultaci.
Další onemocnění související s VTE	Zhoubné onemocnění, systémový lupus erytematoses, hemolyticko-uremický syndrom, chronické zánětlivé onemocnění střev (Crohnova choroba nebo ulcerózní kolitida) a srpkovitá anemie.
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 má být ženě doporučeno, aby vyhledala naléhavou lékařskou péči a informovala lékaře, že užívá CHC.

Příznaky hluboké žilní trombózy (DVT) mohou zahrnovat:

- jednostranný otok dolní končetiny a/nebo chodidla nebo podél žíly v dolní končetině;
- bolest nebo citlivost v dolní končetině, která může být pociťována pouze vstojе nebo při chůzi;
- zvýšenou teplotu postižené dolní končetiny, zarudnutí nebo změnu barvy kůže dolní končetiny.

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 závratě;
- 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 uživatelék CHC se zvyšuje u žen s rizikovými faktory (viz tabulka 2). Přípravek Mywy je kontraindikován, pokud má žena jeden závažný rizikový faktor nebo více rizikových faktorů ATE, které pro ni představují vysoké 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, nesmí být CHC předepisována (viz bod 4.3).

Tabulka 2 Rizikové faktory ATE

Rizikový faktor	Poznámka
Vyšší věk	Zvláště nad 35 let
Kouření	Ženě má být doporučeno, aby nekouřila, pokud chce užívat CHC. Ženám ve věku nad 35 let, které dále kouří, má být důrazně doporučeno, aby používaly jinou metodu antikoncepce.
Hypertenze	
Obezita (index tělesné hmotnosti nad 30 kg/m ²)	Při zvýšeném 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 suspekt ní hereditární predispozice, má být žena odeslána k odborníkovi na konzultaci před rozhodnutím o používání jakékoli CHC.
Migréna	Zvýšení frekvence nebo závažnosti migrény během užívání CHC (což může být prodromální známka cévní mozkové příhody) může být důvodem okamžitého ukončení léčby.
Další onemocnění související s nežádoucími cévními příhodami	Diabetes mellitus, hyperhomocysteinemie, chlopenní srdeční vada a fibrilace síní, dyslipoproteinemie a systémový lupus erytematodes.

Příznaky ATE

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

Příznaky cévní mozkové příhody mohou zahrnovat:

- náhlou necitlivost nebo slabost obličeje, paže nebo dolní končetiny, 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 čípku, při dlouhodobém užívání COC (> 5 let), ale stále pokračují diskuze o tom, do jaké míry tento výsledek souvisí s dalšími zjištěnými faktory v oblasti sexuálního chování a dalšími faktory, například lidským papilomavirem (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 uživatelek COC je malé ve vztahu k celkovému riziku karcinomu prsu. Tyto studie neposkytují důkaz o příčinných souvislostech. Příčinou pozorovaného zvýšeného rizika karcinomu prsu u uživatelek COC může být způsoben časnější diagnostikou u uživatelek COC, biologickými účinky COC nebo kombinací obou faktorů. Karcinom prsu diagnostikovaný u současných nebo minulých uživatelek bývá klinicky méně pokročilý než u žen, které COC nikdy neužívaly.

Ve vzácných případech byly u uživatelek COC diagnostikovány benigní jaterní tumory a ještě vzácněji maligní tumory jater. V ojedinělých případech byly tyto tumory příčinou život ohrožujícího nitrobršíšního krvácení. Objeví-li se silná bolest v nadbřišku, zvětšení jater nebo známky nitrobršíšního krvácení u ženy užívající COC, je třeba v diferenciální diagnóze vzít v úvahu možnost hepatálního tumoru.

Při užívání vyšších dávek COC (50 μ g ethinylestradiolu) se riziko vzniku endometriálních a ovariálních tumorů snižuje. Zatím není ověřeno, zda se toto vztahuje také na nižší dávky.

Další stavy

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

Ženy, které trpí hypertriacylglycerolemií, nebo které mají toto onemocnění v rodinné anamnéze, mohou mít zvýšené riziko pankreatitidy při užívání COC.

Přestože bylo u mnoha žen užívajících COC hlášeno mírné zvýšení krevního tlaku, klinicky významný vzestup je vzácný. Pouze v těchto vzácných případech je okamžité vysazení COC oprávněné. Pokud se však v průběhu užívání COC u již dříve existující hypertenze objeví konstantně zvýšené hodnoty nebo významný vzestup krevního tlaku, které neodpovídají na antihypertenzní léčbu, COC je nutno vysadit. Pokud se považuje za vhodné, lze COC opět nasadit, pokud lze antihypertenzní terapií dosáhnout normálních hodnot krevního tlaku.

Zhoršení nebo první projev následujících stavů byl hlášen v souvislosti s těhotenstvím i užíváním COC, spojitost s COC však nebyla prokázána: žloutenka a/nebo svědění související s cholestázou, žlučové kameny, porfyrie, systémový lupus erythematosus, 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 nezbytné při akutních a 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 inzulin 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 ulcerózní kolitidy.

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.

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.

Lékařské vyšetření/konzultace

Před prvním zahájením nebo znovuzahájením léčby přípravkem Mywy má být získána kompletní anamnéza (včetně rodinné anamnézy) a musí být vyloučeno těhotenství. Má se změřit krevní tlak a má být provedeno tělesné vyšetření při 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 Mywy v porovnání s dalšími typy CHC, na příznaky VTE a ATE, známé rizikové faktory a co má 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 mají 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 COC může dojít k nepravidelnému krvácení (špinění či krvácení z průniku), zvláště během prvních měsíců užívání. Z toho důvodu má hledání příčiny nepravidelného krvácení smysl až po adaptačním intervalu přibližně tří cyklů.

Pokud nepravidelnosti v krvácení přetrvávají 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 fáze podávání placebo tablet ke krvácení z vysazení. Pokud byly tablety užívány podle pokynů popsaných v bodě 4.2, je otěhotnění ženy nepravděpodobné. Pokud však přípravek před absencí prvního pravidelného krvácení nebyl používán podle pokynů, či pokud dojde k vynechání dvou krvácení po sobě, před dalším užíváním přípravku je třeba vyloučit možnost těhotenství.

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

Jedna růžová tableta léčivého léčivého přípravku obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

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 Mywy

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

Postup

Enzymová indukce může být pozorována již po několika dnech léčby. Maximální enzymová indukce je obvykle pozorována během několika týdnů. Po přerušení léčby může enzymová indukce přetrvávat po dobu okolo 4 týdnů.

Krátkodobá léčba

Ženy léčené léky indukující enzymy, mají dočasně používat navíc k COC bariérovou metodu kontracepce nebo použít jinou metodu antikoncepce. Bariérová metoda musí být používána po celou dobu léčby souběžně podávaným lékem a dalších 28 dní po ukončení léčby.

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

Dlouhodobá léčba

Ženám při dlouhodobé léčbě léčivými látkami indukující jaterní enzymy se doporučuje používat jinou spolehlivou nehormonální metodu kontracepce.

V literatuře byly popsány následující interakce.

Látky zvyšující clearance COC (snižují účinnost COC enzymovou indukci), např.:

Barbituráty, bosentan, karbamazepin, fenytoin, primidon, rifampicin a léky na HIV infekci 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 podávání společně s COC mnoho kombinací inhibitorů HIV proteázy a nenukleosidových inhibitorů reverzní transkriptázy, včetně kombinací s HCV inhibitory, může zvyšovat nebo snižovat plazmatické koncentraci estrogenu nebo progesteronu. Účinek těchto změn může být v některých případech klinicky významný.

Proto mají být prostudovány informace o přípravku k souběžné léčbě HIV/HCV, aby byly identifikovány možné interakce a příslušná doporučení. V případě jakýchkoliv pochybností mají ženy, které jsou na léčbě inhibitory proteázy nebo nenukleosidovými inhibitory reverzní transkriptázy, navíc používat bariérovou metodu kontracepce.

Látky snižující clearance COC (enzymové inhibitory)

Klinický význam potencionálních interakcí s enzymovými inhibitory zůstává neznámý.

Souběžné podávání silných inhibitorů CYP3A4 může zvýšit plazmatické koncentrace estrogenu nebo progesteronu nebo obou.

Ve studii s opakovanými dávkami kombinace drospirenon (3 mg/den) a ethinylestradiol (0,02 mg/den), souběžné podání silného inhibitoru CYP3A4 ketokonazolu po dobu 10 dnů zvýšilo AUC_(0–24h) drospirenonu (2,7krát) a ethinylestradiolu (1,4krát).

Bylo zjištěno, že etorikoxib v dávkách 60 mg/den až 120 mg/den zvyšuje plazmatické koncentrace ethinylestradiolu 1,4 až 1,6krát, zejména, je-li užíván současně s kombinovanými hormonálními kontraceptivy obsahujícími 0,035 mg ethinylestradiolu.

Účinky přípravku Mywy na jiné léčivé přípravky

COC 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 zprostředkovaných cytochromem P450 je nepravděpodobná.

Klinická data ukazují, že ethinylestradiol inhibuje clearance CYP1A2 substrátů, což vede k mírnému (např. theofylin) nebo střednímu (např. tizanidin) vzestupu jejich plazmatické koncentrace.

Jiné formy interakce

U pacientek bez renální nedostatečnosti současné užívání drospirenonu a inhibitorů ACE nebo nesteroidních protizánětlivých léků (NSAID) nemělo významný vliv na hladinu sérového draslíku. Současné užívání přípravku Mywy s antagonisty aldosteronu nebo s draslík šetřícími diuretiky však nebylo ověřováno. Při uvedené kombinaci léků má být provedeno vyšetření sérového draslíku během prvního léčebného cyklu. Viz také bod 4.4.

Farmakodynamické interakce

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

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

Laboratorní vyšetření

Užívání kontracepčních steroidů může ovlivnit výsledky některých laboratorních testů, včetně biochemických parametrů jaterních, thyreoidálních, adrenálních a renálních funkcí, plasmatických hladin proteinů (transportních) 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 Mywy není indikován během těhotenství.

Pokud během užívání přípravku Mywy 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 během 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.

Dostupné údaje týkající se užívání přípravku Mywy v těhotenství jsou příliš omezené, než aby bylo možno udělat závěry o negativním vlivu přípravku Mywy 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 Mywy (viz bod 4.2 a 4.4).

Kojení

Kojení může být ovlivněno kombinovanými perorálními kontraceptivy, která mohou snížit množství mateřského mléka a změnit jeho složení. Užívání perorální antikoncepce tedy obecně nelze doporučit,

dokud kojící matka dítě zcela nepřevedla 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 Mywy 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 obsluhovat stroje nebyly provedeny. Žádné účinky na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly u uživatelůk COC pozorovány.

4.8 Nežádoucí účinky

Závažné nežádoucí účinky spojené s užíváním COC viz také bod 4.4.

Během užívání 3 mg drospirenonu + 0,02 mg ethinylestradiolu (24+4) byly hlášeny následující nežádoucí účinky.

Tabulka níže uvádí nežádoucí účinky podle tříd orgánových systémů databáze MedDRA (MedDRA SOCs). Frekvence jsou založené na údajích z klinických studií. K popisu nežádoucích účinků a jejich synonym a souvisejících stavů byly použity nejvhodnější termíny dle MedDRA.

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

Třída orgánových systémů (verze MedDRA)	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Méně časté (≥ 1/1 000 až > 1/100)	Vzácné (≥ 1/10 000 až > 1/1 000)	Není známo (z dostupných dat je nelze určit)
Infekce a infestace			kandidóza	
Poruchy krve a lymfatického systému			anémie trombocytemie	
Poruchy imunitního systému			alergická reakce	hypersenzitivita, exacerbace příznaků dědičného a získaného angioedému
Endokrinní poruchy			endokrinní porucha	
Poruchy metabolismu a výživy			zvýšená chuť k jídlu, anorexie, hyperkalemie, hyponatremie	
Psychiatrické poruchy	emoční labilita	deprese nervozita somnolence	anorgasmie, nespavost	
Poruchy nervového systému	bolesti hlavy	závratě parestezie	vertigo, třes	

Poruchy oka			zánět spojivek, suché oči, onemocnění oka	
Srdeční poruchy			tachykardie	
Cévní poruchy		migréna křečové žíly hypertenze	flebitida, cévní porucha, epistaxe, synkopa, žilní tromboembolismus, arteriální tromboembolismus	
Gastrointestinální poruchy	nauzea	bolesti břicha zvracení dyspepsie flatulence gastritida průjem	zvětšené břicho, gastrointestinální poruchy, plynatost, hiátová hernie, orální kandidóza, zácpa, sucho v ústech	
Poruchy jater a žlučových cest			bolesti žlučníku, cholecystitida	
Poruchy kůže a podkožní tkáň		akné svědění vyrážka	chloasma, ekzém, alopecie, akneiformní dermatitida, suchá kůže, erythema nodosum , hypertrichóza poruchy kůže, kožní strie, kontaktní dermatitida, fotosenzitivní dermatitida, kožní uzlíky	erythema multiforme
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň		bolest v zádech bolest v končetinách svalové křeče		
Poruchy reprodukčního systému a prsů	bolest prsu metroragie* amenorea	vaginální kandidóza, pánevní bolesti, zvětšení prsů, fibrocystická choroba prsu, děložní/ vaginální krvácení*, výtok z genitálií, návaly horka, vaginítida, poruchy	dyspareunie, vulvovaginitida, krvácení po pohlavním styku, krvácení při vysazení léku, cysta v prsu, hyperplazie prsu, novotvary prsu, cervikální polyp, atrofie endometria, ovariální cysty,	

		menstruace, dysmenorea, hypomenorea, menoragie, suchost pochvy, stěr podle Papanicolaoua suspektní, snížení libida	zvětšení dělohy	
Celkové a jiné nezařazené poruchy a lokální reakce v místě aplikace po podání		astenie, zvýšené pocení, edém (celkový edém, periferní edém, edém obličeje)	malátnost	
Vyšetření		zvýšení tělesné hmotnosti	snížení tělesné hmotnosti	

*nepravidelnosti krvácení obvykle vymizí během další léčby.

Popis vybraných nežádoucích účinků

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

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

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

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

Interakce

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

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

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

4.9 Předávkování

S předávkováním přípravkem Mywy nejsou dosud žádné zkušenosti. Na základě obecných zkušeností s kombinovanými perorálními kontraceptivy by se v případě předávkování aktivními tabletami mohly vyskytnout tyto příznaky: nauzea, zvracení a krvácení z vysazení. Krvácení z vysazení se může objevit dokonce i u dívek před menarche, pokud náhodně užijí tento přípravek. Antidotum neexistuje a další léčba má být symptomatická.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Pohlavní hormony a modulátory genitálního systému, Progestiny a estrogeny, fixní kombinace.

ATC kód: G03AA12

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

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

Antikoncepční účinek přípravku Mywy je založen na spolupůsobení různých faktorů. Za nejdůležitější z nich se považují inhibice ovulace a změny endometria.

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

Přípravek Mywy je kombinované perorální kontraceptivum obsahující progestagen drospirenon a ethinylestradiol. 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 Mywy mají za následek jeho mírný antimineralokortikoidní účinek.

Byly provedeny dvě multicentrické, dvojité zaslepené, randomizované, placebem kontrolované studie za účelem vyhodnocení účinnosti a bezpečnosti 3 mg drospirenonu + 0,02 mg ethinylestradiolu u žen se středně těžkými projevy akné vulgaris.

Po šesti měsících léčby vykazovala kombinace 3 mg drospirenonu + 0,02 mg ethinylestradiolu statisticky významné snížení výskytu zánětlivých lézí o 15,6 % (49,3 % vs. 33,7 %), nezápětlivých lézí o 18,5 % (40,6 % vs. 22,1 %), a lézí celkem o 16,5 % (44,6 % vs. 28,1 %). Navíc bylo vyšší procento pacientek, o

11,8 % (18,6 % vs. 6,8 %) s hodnocením na stupnici ISGA (Investigator's Static Global Assessment) jako „čistá“ nebo „téměř čistá“.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Drospirenon

Absorpce

Perorálně podaný drospirenon je rychle a téměř úplně absorbován. Maximální koncentrace léčivé 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 vázající globulin (CBG). Jen 3-5 % celkové sérové koncentrace léčivé látky je přítomno ve formě volného steroidu. Ethinylestradiolem indukované zvýšení koncentrace 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 rozsáhle metabolizován. Nejdůležitějšími metabolity v plazmě jsou kyselá forma drospirenonu vzniklá otevřením laktonového kruhu a 4,5-dihydro-drospirenon-3-sulfát, který vzniká redukcí a následnou sulfatací. Drospirenon je také předmětem oxidativního metabolismu katalyzovaného pomocí CYP3A4.

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

Eliminace

Rychlost metabolické clearance drospirenonu ze séra je $1,5 \pm 0,2$ ml/min/kg. Drospirenon je vylučován v nezměněné formě pouze ve stopovém množství. Metabolity drospirenonu 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 lehkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu CL_{CR} 50-80 ml/min) byly srovnatelné s ženami, jejichž funkce ledvin byla normální. U žen se středně těžkou poruchou funkce ledvin (CL_{CR} 30-50 ml/min) byly hladiny drospirenonu v průměru o 37 % vyšší ve srovnání s ženami s normální funkcí ledvin. Léčba drospirenonem u žen s lehkou 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 po jednorázovém podání pozorován asi 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 nepřinesl žádný zjevný rozdíl do koncentrací draslíku v séru. Dokonce ani za přítomnosti diabetes a konkomitantní léčby spironolaktonem (dvou faktorů, které predisponují pacienta k hyperkalemii), nebyl pozorován vzestup

hladiny draslíku nad hranici rozmezí normálních hodnot. Závěrem lze říci, že u pacientek s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh B) byl drospirenon dobře tolerován.

Etnické skupiny

Nebyly pozorovány žádné klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice drospirenonu nebo ethinylestradiolu mezi Japonkami a kavkazskou populací.

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 a kortikosteroidy vázajícího globulinu (CBG). Distribuční objem byl stanoven na cca 5 l/kg.

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 jako konjugáty s glukuronidy a sulfáty. Metabolická clearance ethinylestradiolu je kolem 5 ml/min/kg.

In vitro je ethinylestradiol reverzibilním inhibitorem CYP2C19, CYP1A1 a CYP1A2, stejně jako inhibitor založený na mechanismu působení 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 vyšších dávek než jaké jsou přijímány přípravkem Mywy, byly pozorovány účinky na diferenciaci pohlaví u plodů potkanů, nikoliv u opic.

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Aktivní potahované tablety (růžové)

Jádro tablety

monohydrát laktózy
předbobtnalý kukuřičný škrob
povidon K-30 (E1201)
sodná sůl kroskarmelózy
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

bezvodá 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. Jeden blistr obsahuje 24 růžových aktivních potahovaných tablet a 4 bílé placebo potahované tablety.

Velikost balení:

1× 28 potahovaných tablet

3× 28 potahovaných tablet

6× 28 potahovaných tablet

13× 28 potahovaných tablet

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Zentiva, k. s., U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

17/551/12-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 19. 9. 2012

Datum posledního prodloužení registrace: 22. 5. 2020

10. DATUM REVIZE TEXTU

16. 12. 2022