

## **SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

### **1. NÁZEV PŘÍPRAVKU**

**Minerva**

### **2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ**

Jedna obalená tableta obsahuje: Cyproteroni acetat 2,00 mg a Ethinylestradiolum 0,035 mg

Seznam pomocných látek viz. bod 6.1

### **3. LÉKOVÁ FORMA**

Běžové obalené tablety

### **4. KLINICKÉ ÚDAJE**

#### **4.1 Terapeutické indikace**

Pro léčbu androgen-dependentních onemocnění, jako je akné, zvláště její výrazné formy a formy provázené seboreou nebo zánětem, nodózní formy (akné papulopustulóza a akné nodulocystika), androgenní alopecie a lehké formy hirsutismu.

-

Ačkoli přípravek Minerva účinkuje také jako perorální kontraceptivum, neměl by být používán u žen pouze k antikoncepci, ale měl by být určen ženám vyžadujícím léčbu popsanych androgen-dependentních stavů.

#### **4.2 Dávkování a způsob podání**

K dosažení očekávaného terapeutického účinku a požadované kontracepční ochrany musí být přípravek Minerva užíván pravidelně. Režim užívání Minervy je obdobný jako režim užívání většiny kombinovaných orálních kontraceptiv. Je třeba dodržet stejná pravidla užívání. Při správném užívání kombinovaných orálních kontraceptiv se jejich selhání pohybuje okolo 1% za rok. Nepravidelné užívání Minervy může vést k intermenstruačnímu krvácení a nežádoucím způsobem ovlivnit její terapeutickou a kontracepční spolehlivost.

##### **4.2.1 Jak užívat přípravek Minerva**

Tablety se užívají v naznačeném pořadí každý den přibližně ve stejnou dobu. Zapijejí se podle potřeby tekutinou. Během 21 po sobě následujících dnů se užívá jedna tableta denně. Užívání z nového balení začíná po sedmidenním intervalu bez užívání tablet, během kterého dojde ke krvácení z vysazení, které se objeví zhruba za 2 - 3 dny po užití poslední tablety a před zahájením užívání z dalšího balení nemusí být ještě ukončeno.

##### **4.2.2 Jak zahájit užívání přípravku Minerva**

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

Užívání tablet se zahájí první den přirozeného cyklu ženy (tzn. první den jejího menstruačního krvácení). Zahájit lze i během 2. - 5. dne, ale doporučuje se použít navíc během prvních 7 dnů prvního cyklu bariérovou metodu kontracepce.

- Přejít z jiného kombinovaného hormonálního kontraceptiva (kombinované orální kontraceptivum (COC), z vaginálního kroužku nebo z transdermální náplasti).

Žena by měla zahájit užívání přípravku Minerva nejlépe hned následující den po užití poslední aktivní tablety (poslední tableta obsahující léčivé látky) předchozího kombinovaného orálního kontraceptiva. Nejpozději však v den následující po obvyklém intervalu bez užívání tablet nebo po období užívání placebo-tablet předchozího COC. V případě vaginálního kroužku nebo transdermální náplasti by měla žena začít užívat Minervu nejlépe v den jejich odstranění a nejpozději v den, kdy by mělo dojít k jejich další aplikaci.

- Přejít z kontracepční metody obsahující pouze progestagen (minipilulka, injekce, implantát) nebo z nitroděložního systému uvolňujícího progestagen (IUS)

Žena může být převedena z minipilulky kdykoliv (z implantátu nebo z IUS v den jeho vyjmutí, z injekcí v den, kdy by měla být aplikována další injekce), ale ve všech těchto případech je třeba doporučit použít navíc po dobu prvních 7 dnů užívání tablet bariérovou metodu kontracepce.

- Užívání po potratu v prvním trimestru

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

- Užívání po porodu nebo po potratu ve druhém trimestru

Kojící ženy viz bod 4.6

Ženě je třeba doporučit, aby zahájila užívání mezi 21. až 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 Minervy vyloučit těhotenství nebo musí žena vyčkat na první menstruační krvácení.

#### 4.2.3 Postup při vynechání tablet

Pokud se užití tablety opozdí o **méně než 12 hodin**, není kontracepční ochrana narušena. Žena musí užít tabletu okamžitě, jakmile si chybu uvědomí a další tabletu pak užije v obvyklou dobu.

Je-li užití tablety opožděno o **více než 12 hodin**, kontracepční ochrana může být snížena. Další opatření se pak mohou řídit následujícími základními pravidly:

- 1) 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 nepřerušeno užívání tablet.

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

- 1. týden

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 kontracepce 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.

- 2. týden

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 kontracepční opatření nejsou nutná. Není-li tomu tak, nebo vynechala-li žena více než 1 tabletu, je třeba doporučit zvláštní kontracepční opatření po dobu 7 dnů.

- 3. týden

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

1. 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. Užívání z následujícího balení pak zahájí okamžitě po využívání předchozího, tzn. mezi baleními není žádná přestávka. Krvácení z vysazení se pravděpodobně dostaví až po využívání druhého balení, ale během užívání tablet může dojít ke špinění nebo intermenstruačnímu krvácení.
2. Ženě lze také poradit, aby přerušila užívání tablet ze stávajícího balení. Tím vznikne interval 7 dnů bez užívání tablet včetně dnů, kdy byly tablety vynechány a následuje užívání z dalšího balení.

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

#### **4.2.4 Postup v případě gastrointestinálních obtíží**

V případě závažnějších gastrointestinálních obtíží nemusí dojít k úplnému vstřebání a je třeba dalších kontracepčních opatření.

Dojde-li během 3 - 4 hodin po užití tablety ke zvracení, lze aplikovat postup při vynechání tablety uvedený v odstavci 4.2.3. Nechce-li žena měnit obvyklé schéma užívání tablet, musí užít zvláštní tabletu(y) z jiného balení.

#### **4.2.5 Jak posunout nebo oddálit krvácení**

Přeje-li si žena oddálit krvácení, musí pokračovat v užívání tablet z dalšího balení Minervy bez obvyklé přestávky. Tak lze pokračovat podle potřeby až do využívání druhého balení. Během této doby může žena pozorovat intermenstruační krvácení nebo špinění. Po sedmidenním intervalu bez užívání tablet pak žena opět pokračuje v pravidelném užívání Minervy.

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 bez užívání tablet 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 balení k intermenstruačnímu krvácení a špinění (podobně jako při oddálení periody).

#### 4.2.6 Délka léčby

Délka léčení závisí na závažnosti klinického obrazu. Obecně by měla léčba probíhat několik měsíců.

Doporučuje se léčbu ukončit tři až čtyři cykly po vyléčení potíží, pro které byl přípravek používán, aby nebyl přípravek Minerva používán samostatně jako antikoncepce. Pokud se po týdnech či měsících od ukončení léčby příznaky opět objeví, lze léčbu přípravkem Minerva zopakovat. V tomto případě se doporučuje časný začátek léčby.

### 4.3 Kontraindikace

Přípravky obsahující kombinaci estrogen/gestagen nelze užívat, je-li u pacientky diagnostikován některý z dále uvedených stavů. Pokud se některý z těchto stavů objeví poprvé v průběhu jejich užívání, je třeba užívání okamžitě ukončit.

- Přítomnost venózních nebo arteriálních trombotických/tromboembolických procesů (například hluboká žilní trombóza, pulmonální embolie, infarkt myokardu) nebo cerebrovaskulární příhody a nebo tyto stavy zjištěné v anamnéze.
- Prodromy trombózy současné nebo v anamnéze (například tranzitorní ischemická porucha, angina pectoris).
- Migréna s fokálními neurologickými symptomy v anamnéze
- Diabetes mellitus s postižením cév
- Závažné nebo mnohonásobné rizikové faktory pro vznik venózní nebo arteriální trombózy mohou rovněž představovat kontraindikaci (viz Zvláštní upozornění)
- Pankreatitis nebo toto onemocnění v anamnéze, bylo-li spojené s hypertriglyceridemií
- Těžké jaterní onemocnění právě probíhající nebo v anamnéze až do navrácení hodnot jaterních funkcí k normálu
- Existující jaterní tumory nebo jejich výskyt v anamnéze (benigní či maligní)
- Přítomnost pohlavními steroidy ovlivnitelných malignit (pohlavních orgánů nebo prsů) nebo podezření na ně
- Vaginální krvácení s nediodagnostikovanou příčinou
- Těhotenství nebo podezření na ně
- Kojení
- Přecitlivělost na aktivní látky nebo jakoukoliv pomocnou látku

Minerva se nepoužívá k léčbě mužů.

### 4.4 Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití

#### 4.4.1 Varování

Minerva by měla být používána pouze k léčbě androgen-dependentních onemocnění u žen, které si současně přejí antikoncepci. Za přítomnosti některého stavu nebo rizikových faktorů zmíněných níže, je třeba zvážit přínos přípravku Minerva ve srovnání s možným rizikem vyplývajícím z jeho užívání u každé ženy zvlášť a tato rizika s ní prohodit dříve, než se rozhodne přípravek užívat. Dojde-li k agravaci, exacerbaci nebo prvnímu projevu některého z těchto stavů nebo rizikových faktorů během

užívání, žena musí kontaktovat lékaře. Lékař pak musí rozhodnout, má-li být užívání Minervy přerušeno.

- Cirkulační poruchy

Epidemiologické studie naznačují spojení mezi užíváním kombinovaných orálních kontraceptiv a zvýšeným rizikem arteriálních a venózních trombóz a tromboembolických onemocnění jako infarkt myokardu, cévní mozková příhoda, hluboká venózní trombóza a pulmonální embolie. Tyto příhody jsou vzácné.

Venózní tromboembolismus (VTE) manifestující se jako hluboká venózní trombóza a/nebo pulmonální embolie se může vyskytnout během užívání kteréhokoliv kombinovaného orálního kontraceptiva. Riziko výskytu venózního tromboembolismu je nejvyšší první rok užívání prvního COC. Přibližný výskyt VTE u uživatelky orálních kontraceptiv s nízkou dávkou estrogenů (méně než 0,05 mg ethinylestradiolu) je do 4 na 10000 žen/rok ve srovnání s 0,5 - 1 na 10 000 žen/rok u žen, které orální kontraceptiva neužívají. Je zde určitý náznak z epidemiologických studií, že výskyt VTE je vyšší u uživatelky přípravku Minerva ve srovnání s užívatelkami COC s nízkým obsahem estrogenů (<50 µg). Incidence VTE spojená s těhotenstvím je 6 na 10 000 těhotenství).

Velmi vzácně byly u uživatelky kombinovaných orálních kontraceptiv zaznamenány trombózy v jiných krevních cévách, např. hepatálních, mesenterických, renálních, cerebrálních nebo retinálních vénách a arteriích. Neexistuje jednotný názor na to, zda je výskyt těchto příhod spojen s užíváním kombinovaných orálních kontraceptiv.

Příznaky venózních nebo arteriálních trombotických/tromboembolických příhod nebo cerebrovaskulární příhody mohou zahrnovat: unilaterální bolest a/nebo otok nohy, náhlá silná bolest na hrudníku, která může vystřelovat do levé paže, náhlá dušnost, náhlý záchvat kašle, jakákoliv nezvyklá, těžká, déletrvající bolest hlavy, náhlá úplná nebo částečná ztráta vidění, diplopie, nezřetelná řeč či afázie, vertigo, kolaps s fokálními příznaky nebo bez nich, slabost nebo výrazné ochromení náhle postihující jednu polovinu nebo část těla, motorické poruchy, „akutní“ břicho.

Riziko venózních nebo arteriálních trombotických/tromboembolických příhod nebo cerebrovaskulární příhody zvyšuje:

- věk
- kouření (silnější kouření a vyšší věk riziko dále zvyšují zvláště u žen nad 35 let)
- pozitivní rodinná anamnéza (např. venózní a arteriální tromboembolismus u sourozenců a rodičů v relativně mladém věku). Je-li podezření na hereditární predispozici, je třeba, aby ženu vyšetřil specialista dříve, než bude rozhodnuto o užívání kombinovaných orálních kontraceptiv
- obezita (body mass index nad 30 kg/m<sup>2</sup>)
- dyslipoproteinémie
- hypertenze
- migréna
- valvulární srdeční vada
- atriální fibrilace
- delší imobilizace, velký chirurgický výkon, jakýkoliv chirurgický výkon na nohou, vážnější úraz. V těchto situacích je vhodné přerušit užívání kombinovaných orálních kontraceptiv (jedná-li se o plánovanou operaci alespoň čtyři týdny předem) a užívání znovu zahájit až dva týdny po kompletní remobilizaci.

Neexistuje jednotný názor na možnou roli varikózních vén a superficiální tromboflebitidy pro vznik venózního tromboembolismu.

V puerperálním období je třeba počítat se zvýšeným rizikem tromboembolismu (viz bod 4.6 „Těhotenství a kojení“).

Mezi další onemocnění, která jsou spojena s cirkulačními nežádoucími účinky patří diabetes mellitus, systémový lupus erythematoses, hemolyticko-uremický syndrom, chronické zánětlivé onemocnění střev (Crohnova choroba nebo ulcerózní kolitida) a srpkovitá anémie.

Zvýšení frekvence nebo závažnosti migrény během užívání kombinovaných orálních kontraceptiv (může se jednat o prodrom cerebrovaskulární příhody) může být důvodem k okamžitému přerušení užívání kombinovaných orálních kontraceptiv.

Biochemické faktory, které mohou upozorňovat na hereditární nebo získanou predispozici k venózní nebo arteriální trombóze jsou aktivovaný protein C (APC) rezistence, hyperhomocysteinémie, antitrombin-III deficiencie, protein C deficiencie, protein S deficiencie, antifosfolipidové protilátky (anticardiolipin antibodies, lupus anticoagulant).

Při zvažování poměru rizika a přínosu by měl lékař vzít v úvahu, že odpovídající léčba těchto stavů může snížit riziko trombózy, a že riziko spojené s těhotenstvím je vyšší než riziko spojené s užíváním nízkodávkovaných (<0,05 mg ethinylestradiolu) kombinovaných orálních kontraceptiv.

- Nádory

Nejvýznamnějším rizikovým faktorem pro karcinom děložního hrdla je přetrvávající infekce HPV (human papilloma virus). V některých epidemiologických studiích bylo naznačeno, že dlouhodobé užívání kombinovaných orálních kontraceptiv (COC) může dále přispívat k tomuto zvýšenému riziku. Dosud však stále pokračují spory o tom, do jaké míry lze tento výsledek vztahovat k dalším zjištěným faktorům, např. skrínigovému vyšetřování děložního hrdla a sexuálnímu chování, včetně používání bariérové kontracepce.

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 kauzality. Příčinou pozorovaného zvýšení rizika karcinomu prsu u uživatelek COC může být časnější diagnóza, biologický účinek COC nebo kombinace obojího. Karcinom prsu diagnostikovaný u současných nebo minulých uživatelek bývá klinicky méně pokročilý než u žen, které COC nikdy neužívaly.

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

- Ostatní stavy

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

Přestože bylo u mnoha žen užívajících COC zaznamenáno lehké zvýšení krevního tlaku, klinicky významný vzestup je vzácný. Pokud se však v průběhu užívání COC rozvine klinicky signifikantní hypertenze, je lépe, když v rámci opatrnosti lékař kombinované orální kontraceptivum vysadí a léčí hypertenzi. Uzná-li lékař za vhodné, lze COC opět nasadit, pokud je antihypertenzní terapií dosaženo normálních hodnot krevního tlaku.

O zhoršení nebo prvním projevu následujících stavů se hovoří v souvislosti jak s těhotenstvím tak užíváním COC, ale důkaz souvislosti s užíváním COC není přesvědčivý: žloutenka a/nebo pruritus související s cholestázou, tvorba žlučových kamenů, porfyrie, systémový lupus erythematosus, hemolyticko-uremický syndrom, Sydenhamova chorea, herpes gestationis, ztráta sluchu způsobená otosklerózou.

U žen s hereditárním angioedémem mohou exogenní estrogeny indukovat nebo exacerbovat příznaky angioedému.

Přerušení COC může být nevyhnutelné při akutních a chronických poruchách jaterních funkcí na dobu, než se markery jaterních funkcí vrátí k normálním hodnotám. Přerušení užívání COC rovněž vyžaduje recidiva cholestatické žloutenky, která se poprvé objevila v těhotenství nebo během dřívějšího užívání pohlavních steroidů.

Přestože COC mohou mít vliv na periferní inzulínovou rezistenci a na glukózovou toleranci, neexistuje důkaz, že u diabetiček užívajících nízkodávkovaná COC (obsahujících <0,05 mg ethinylestradiolu) je nutné měnit terapeutický režim pro diabetes. V každém případě však diabetičky užívající COC musí být pečlivě sledovány.

S užíváním COC může mít souvislost Crohnova choroba a ulcerózní kolitida.

Někdy se může objevit chloasma a to zvláště u žen, které mají v anamnéze chloasma gravidarum. Ženy, které mají dispozici ke vzniku chloasmat, by se měly během užívání COC vyhnout slunění a expozici ultrafialovému záření.

Pokud u žen trpících hirsutismem došlo v nedávné době k objevení se příznaků nebo k jejich podstatnému zhoršení, je třeba diferenciální diagnózou stanovit jeho příčinu (androgeny produkující tumor, enzymatický defekt nadledvin).

#### **4.4.2 Lékařské vyšetření**

Před prvním užíváním nebo znovuzahájením užívání kombinovaného orálního kontraceptiva (COC) je třeba vzít od pacientky kompletní anamnézu a provést lékařské vyšetření s ohledem na kontraindikace (bod 4.3) a upozornění (bod 4.4.1). Vyšetření se musí pravidelně opakovat. Pravidelné lékařské posouzení je důležité také z toho důvodu, že kontraindikace (např. tranzitorní ischemický stav atd.) nebo rizikové faktory (např. rodinná anamnéza venózní nebo arteriální trombózy) se mohou projevit poprvé až v průběhu užívání COC. Frekvence a povaha těchto vyšetření by měly být založeny na zavedených praktických postupech a individuálně přizpůsobeny, ale obecně by měly zahrnovat především vyšetření krevního tlaku, prsou, břišních a pánevních orgánů včetně cervikální cytologie.

Ženy je třeba upozornit, že orální kontraceptiva je nechrání před HIV infekcí (AIDS) ani dalšími pohlavně přenosnými chorobami.

#### **4.4.3 Snížení účinnosti**

Účinnost přípravku Minerva může být snížena například při vynechání tablety (bod 4.2.3), v případě gastrointestinálních poruch (bod 4.2.4) nebo při současném užívání dalších léků (bod 4.5.1).

#### **4.4.4 Snížení kontroly cyklu**

Při užívání přípravků s kombinací estrogen / progestagen se může objevit nepravidelné krvácení (špinění nebo intermenstruační krvácení) a to především během prvních měsíců užívání. Z toho

důvodu má hledání příčiny nepravidelného krvácení smysl až po adaptačním intervalu přibližně tři cyklů.

Pokud nepravidelné krvácení pokračuje nebo se objeví po období pravidelných cyklů, pak je třeba uvážit možnost nehormonální příčiny a provést odpovídající diagnostické kroky k vyloučení malignity nebo těhotenství. Mohou zahrnovat i kyretáž.

U některých žen nemusí dojít během intervalu bez užívání tablet ke krvácení z vysazení. Je-li COC užíváno podle pokynů popsanych v bodě 4.2, je nepravděpodobné, že je žena těhotná. Pokud však COC nebylo užíváno před prvním vynechaným krvácením pravidelně nebo nedošlo-li ke krvácení z vysazení dvakrát, je třeba před dalším užíváním COC vyloučit těhotenství.

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, Lappovým deficitem laktázy nebo malabsorbci glukózy nebo galaktózy by tento přípravek neměli užívat

#### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

- Interakce

Interakce mezi přípravkem obsahujícím kombinaci estrogen/progestagen a jinými léky mohou vést ke krvácení z průniku a/nebo k selhání kontracepce. V literatuře byly uvedeny následující interakce.

*Jaterní metabolismus:* interakce se může objevit s léky, které indukují mikrozomální enzymy, což může mít za následek zvýšenou clearance pohlavních hormonů (například fenytoin, barbituráty, primidon, karbamazepin, rifampicin, a zřejmě také oxkarbazepin, topiramát, felbamat, ritonavir, griseofulvin a přípravky obsahující těžkou tečkovanou).

Také pro HIV proteázy (např. ritonavir) a nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy (např. nevirapin) a pro jejich kombinaci se uvádí možnost ovlivnění jaterního metabolismu.

*Interference s enterohepatální cirkulací:* některé klinické práce uvádějí, že enterohepatální cirkulace estrogenů může být snížena, podávají-li se určitá antibiotika (například peniciliny, tetracykliny), což může snižovat koncentrace ethinylestradiolu.

Ženy léčené některým z těchto léků by měly dočasně používat bariérovou metodu kontracepce navíc k Minervě nebo si vybrat jinou metodu kontracepce. U přípravků indukujících mikrozomální enzymy by bariérová metoda měla být používána v průběhu léčby přípravkem a následujících 28 dnů po jejím ukončení. Ženy léčené antibiotiky (s výjimkou rifampicinu a griseofulvinu) by měly používat bariérovou metodu kontracepce ještě 7 dní po ukončení léčby. Pokud léčba zasáhne do období ukončení užívání tablet Minervy ze stávajícího balení, pak by další balení mělo být načato bez obvyklého intervalu bez užívání tablet.

Kombinace estrogen/progestagen jako je obsažena v přípravku Minerva může interferovat s metabolismem ostatních léků. Tudíž plasmatické a tkáňové koncentrace mohou být ovlivněny (např. cyklosporin).

Kombinace estrogenu a progestagenu, jaká je obsažena v přípravku Minerva, může ovlivňovat metabolismus některých jiných léků. Tudíž jejich plasmatické a tkáňové koncentrace mohou být buď zvýšeny (např. cyklosporin) nebo sníženy (lamotrigin).

Poznámka: měly by být konzultovány odborné informace k doprovodné léčbě, aby byly zjištěny možné 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. corticosteroid binding globulin a lipid / lipoproteinové frakce, parametry metabolismu uhlovodanů a parametry koagulace a fibrinolýzy. Změny však obvykle zůstávají v rozmezí normálních laboratorních hodnot.

#### 4.6 Těhotenství a kojení

Užívání Minervy je kontraindikováno v těhotenství. Pokud během užívání přípravku Minerva dojde k těhotenství, užívání musí být okamžitě ukončeno.

Přípravek Minerva je kontraindikován i během kojení. Cyproteron acetát je vylučován do mléka kojící ženy. Asi 0,2 % dávky podané matce se mlékem dostane novorozenci, což odpovídá dávce okolo 1 µg/kg. Během kojení by mohlo novorozenci přecházet mlékem asi 0,02% ethinylestradiolu z denní dávky podané matce.

#### 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nebyl pozorován žádný vliv na snížení pozornosti.

#### 4.8 Nežádoucí účinky

Nejzávažnější nežádoucí účinky spojené s užíváním kombinovaných orálních kontraceptiv (COC) jsou vyjmenovány v bodě 4.4.1).

Další nežádoucí účinky, které byly uváděny uživatelkami Minervy, pro něž ale nebylo spojení s užíváním přípravku ani potvrzeno ani vyvráceno, jsou:

Orgánový systém	Časté (≥ 1/100)	Méně časté (≥ 1/1000 and <1/100)	Vzácné (< 1/1000)
Oční poruchy			Intolerance kontaktních čoček
Gastrointestinální poruchy	nauzea, bolesti břicha	zvracení, průjem	
Poruchy imunitního systému			hypersenzitivita
Abnormální klinické a laboratorní nálezy	zvýšení hmotnosti		snížení hmotnosti
Poruchy metabolismu a výživy		retence tekutin	
Poruchy nervového systému	bolesti hlavy	migréna	
Psychiatrické poruchy	depresivní nálada, změny nálady	snížení libida	zvýšení libida
Poruchy reprodukčního systému a choroby prsů	bolest prsů, napětí prsů	hypertrofie prsů	vaginální výtok, sekrece s prsů
Poruchy kůže a podkoží		vyrážka, kopřivka	erythema nodosum, erythema multiforme

\* Pro výčet nežádoucích účinků jsou použity termíny podle databáze MedDRA (Verze 7.0). Synonyma nebo přidružené stavy nejsou vyjmenovány, ale je třeba je vzít také v úvahu.

U žen s hereditárním angioedémem mohou exogenní estrogény indukovat nebo exacerbovat příznaky angioedému.

#### 4.9 Předávkování

Nejsou žádné zprávy o vážných škodlivých účincích z předávkování. Vyskytnout se mohou tyto příznaky: nevolnost, zvracení a u mladých dívek slabé vaginální krvácení. Neexistují žádná antidota a další léčba by měla být symptomatická.

### 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

#### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

**Farmakoterapeutická skupina: hormonální kontraceptivum, ATC kód: G03HB01**

Účinná látka obsažená v přípravku Minerva cyproteron acetát inhibuje vliv androgenů tvořených v ženském organismu. S jeho pomocí lze léčit onemocnění, která jsou vyvolána buď zvýšenou tvorbou androgenů nebo zvýšenou citlivostí vůči těmto hormonům.

V průběhu užívání Minervy dochází k útlumu zvýšené funkce mazové žlázy, která hraje důležitou roli v rozvoji akné a seborrhoey. To vede, obvykle po 3 - 4 měsících léčby, k vyhojení stávajících eflorescencí. Nadměrné maštění kůže a vlasů obvykle mizí dříve. Ztráta vlasů, která často doprovází seborrhoeu, obvykle ustává. Léčba Minervou je indikována u žen v plodném věku, u kterých se projevují mírné formy hirsutismu, zvláště lehce zvýšené ochlupení v obličeji. Výsledky však nejsou patrné dříve než po několika měsících léčby.

Kromě popsaného antiandrogenního účinku má cyproteron acetát také výrazný progestagenní účinek. Podání samotného cyproteron acetátu by vedlo k poruchám cyklu, kterým se lze vyhnout kombinací s ethinylestradiolem, jak je tomu v přípravku Minerva. Tato kombinace je účinná, pokud je přípravek užíván cyklicky dle výše uvedených pokynů.

Kontracepční účinek Minervy je založen na spolupůsobení různých faktorů. Nejdůležitější z nich je inhibice ovulace a změna cervikální sekrece. Kromě ochrany proti otěhotnění poskytuje kombinace estrogen/progestagen další výhody, které vedle negativních vlastností (viz Upozornění, Nežádoucí účinky) mohou být užitečné v rozhodování, zda zvolit tuto metodu kontracepce. Cyklus je pravidelnější, menstruace je často méně bolestivá a krvácení je slabší. Díky tomu se může dojít ke zmírnění deficience železa. Navíc u vysokodávkovaných kombinovaných orálních kontraceptiv (0,05 mg ethinylestradiolu) je prokázán pokles rizika vzniku ovariálních cyst, pánevních zánětlivých onemocnění, benigních onemocnění prsou a ektopických těhotenství. Zda toto platí i pro nízkodávkovaná kombinovaná orální kontraceptiva, ještě zbývá potvrdit.

#### 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

- Cyproteron acetát

##### Absorpce

Po orálním podání je cyproteron acetát rychle a kompletně absorbován. Vrcholu sérové koncentrace 15 ng/ml je dosaženo asi za 1,6 hodiny po užití. Biologická dostupnost je okolo 88%.

##### Distribuce

Cyproteron acetát je téměř výlučně vázán na plasmatický albumin. Asi 3,5 - 4,0 % celkové sérové koncentrace je přítomno ve volné formě. Ethinylestradiolem indukované zvýšení hladiny SHBG nemá vliv na proteinovou vazbu cyproteron acetátu. Distribuční objem cyproteron acetátu je okolo  $986 \pm 437$  l.

### Metabolismus

Cyproteron acetát je téměř kompletně metabolizován. Hlavní metabolit v plazmě byl označen jako 15 $\beta$ -OH-CPA, který je tvořen cytochromem P450 enzymu CYP3A4. Sérová clearance cyproteron acetátu je 3,6 ml/min/kg.

### Eliminace

Sérová hladina cyproteron acetátu klesá ve dvou vylučovacích fázích charakterizovaných poločasy 0,8 hodiny a 2,3 – 3,3 dne. Cyproteron acetát je částečně vylučován v nezměněné formě. Jeho metabolity jsou vylučovány močí a žlučí v poměru 1 : 2. Poločas vylučování metabolitů je asi 1,8 dne.

### Rovnovážný stav

Farmakokinetika cyproteron acetátu není ovlivněna hladinami SHBG. Po denním podávání přípravku se zvýší hladina asi 2,5 krát a dosahuje rovnovážného stavu ve druhé polovině léčebného cyklu.

- Ethinylestradiol

### Absorpce

Orálně podaný ethinylestradiol je rychle a kompletně absorbován. Nejvyšší sérové koncentrace okolo 71 pg/ml je dosaženo během 1,6 hodiny. Během absorpce a během prvního průchodu játry je ethinylestradiol extenzivně metabolizován, což má za následek průměrnou orální biologickou dostupnost okolo 45% a velkou interindividuální variabilitu kolem 20 - 65%.

### Distribuce

Ethinylestradiolu je vysoce, ale nespecificky vázán na sérový albumin (přibližně 98%) a indukuje vzestup sérové koncentrace SHBG. Distribuční objem je uváděn kolem 2,8 – 8,6 l/kg.

### Metabolismus

Ethinylestradiol podléhá presystémové konjugaci jak ve stěně tenkého střeva tak v játrech. Ethinylestradiol je primárně metabolizován aromatickou hydroxylací, vzniká však velké množství různých hydroxylovaných a methylovaných metabolitů, které jsou přítomny jako volné metabolity nebo konjugované s kyselinou glukuronovou a sírovou. Metabolická clearance je uváděna 2,3 – 7 ml/min/kg.

### Eliminace

Hladiny ethinylestradiolu klesají ve dvou dispozičních fázích charakterizované poločasy okolo 1 hodiny a 10 – 20 hodin. Nezměněný ethinylestradiol není vylučován, jeho metabolity jsou vylučovány močí a žlučí v poměru 4 : 6. Poločas exkrece metabolitů je asi 1 den.

### Rovnovážný stav

Rovnovážného stavu je dosaženo ve druhé polovině léčebného cyklu, kdy sérové hladiny jsou vyšší o 60% ve srovnání s jednotlivou dávkou.

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti přípravku**

- Ethinylestradiol

Toxikologický profil ethinylestradiolu je dobře znám. Neexistují žádné předklinické údaje relevantní pro předepisujícího lékaře, které by poskytly další informace o bezpečnosti přípravku, než které jsou uvedeny v jiných částech tohoto textu.

- Cyproteron acetát

#### Systémová toxicita

Předklinická data založená na konvenčních studiích toxicity po opakovaných dávkách neodhalila žádné zvláštní riziko pro člověka

#### Embryotoxicita/teratogenicita

Hodnocení embryotoxicity užívání přípravku obsahujícího zmíněné dvě účinné látky neprokázalo žádný teratogenní vliv, je-li přípravek podáván během organogeneze před vývojem vnějších pohlavních orgánů. Podávání cyproteron acetátu ve vyšších dávkách během hormon-sensitivní fáze diferenciacce pohlavních orgánů vedlo ke vzniku známek feminizace u plodů mužského pohlaví. Sledování novorozenech chlapců, kteří byli in utero vystaveni vlivu cyproteron acetátu, však žádné známky feminizace nezachytilo. Platí však, že těhotenství představuje kontraindikaci užívání Minervy.

#### Genotoxicita a karcinogenicita

Uznávané testy genotoxicity první linie prováděné s cyproteron acetátem poskytly negativní výsledky. Další testy však prokázaly, že cyproteron acetát indukuje tvorbu DNA-adductů (zvýšená reparační aktivita DNA) v jaterních buňkách krys a opic a také u čerstvě izolovaných lidských hepatocytů, hladina DNA adductů v jaterních buňkách psů byla extrémně nízká.

Tato DNA-adduct formace se vyskytla při systémových expozicích, které by se daly očekávat při doporučeném dávkovacím schématu pro cyproteron acetát. Důsledek léčby cyproteron acetátem in vivo byla zvýšená incidence fokálních, možná pre-neoplastických, jaterních lézí u krysích samic, ve kterých byly alterované celulózní enzymy a zvýšení frekvence mutací u potkanů nesoucích bakteriální gen jako cíl pro mutace.

Klinická zkušenost a dobře vedené epidemiologické studie do této doby nepotvrdily zvýšenou incidenci jaterních tumorů u člověka. Ani testování tumorigenicity cyproteron acetátu na hlodavcích neprokázalo známky specifického tumorigenního potenciálu. Je třeba mít však neustále na paměti, že sexuální steroidy mohou podporovat růst některých hormon-dependentních tkání a tumorů.

Obecně lze říci, že dosavadní výsledky neposkytují důvod proti použití Minervy u lidí v souladu s danými indikacemi a v doporučených dávkách.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Monohydrát laktosy  
Kukuřičný škrob  
Povidon 25  
Magnesium-stearát  
Sacharosa  
Povidon 700 000  
Makrogol 6000  
Uhličitan vápenatý  
Mastek  
Oxid titaničitý

Glycerol 85%  
Montanglykolový vosk  
Oxid železitý žlutý

## **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

## **6.3 Doba použitelnosti**

5 let

## **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Při teplotě do 25 °C.

## **6.5 Druh obalu a velikost balení**

AL/PVC blistr s kalendářním označením, krabička

21 obalených tablet  
3 x 21 obalených tablet  
6 x 21 obalených tablet

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Přípravek uchovávat pečlivě mimo dosah a dohled dětí.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Bayer Pharma AG  
D-13342, Berlín  
Německo

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

17/173/02-C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

17. 7. 2002 / 31.12.2008

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

27.10.2011