

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Sylviane 0,03 mg /3 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 0,030 mg ethinylestradiolum a 3 mg drospirenonum.

Pomocná látka: laktosa 46 mg

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahované tablety

Potahované tablety – kulaté bikonvexní světle žluté potahované tablety, na jedné straně vyražen pravidelný šestiúhelník, uvnitř něj vyraženo „DO“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Orální kontracepce.

4.2 Dávkování a způsob podání

Způsob podání: perorální podání

Jak se Sylviane užívá

Tablety se musí užívat každý den přibližně ve stejnou dobu a zapíjejí se podle potřeby tekutinou. Užívají se v pořadí vyznačeném na blistru. Během 21 po sobě následujících dnů se užívá jedna tableta denně. Užívání z každého 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 nemusí být ukončeno před zahájením užívání z dalšího balení.

Jak začít Sylviane užívat

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

Užívání tablet se zahájí 1. den přirozeného cyklu ženy (tedy v první den menstruačního krvácení).

- Přejít z kombinované hormonální kontracepce (kombinovaného perorálního kontraceptiva (COC), vaginálního kroužku nebo transdermální náplasti)

Žena by měla zahájit užívání Sylviane nejlépe v den po užití poslední aktivní tablety (poslední tableta obsahující léčivé látky) svého předchozího COC, ale nejpozději v den následující po obvyklém intervalu bez užívání tablet nebo po intervalu placebo tablet předchozího COC.

V případě předchozího použití vaginálního kroužku nebo transdermální náplasti by měla žena zahájit užívání Sylviane nejlépe v den jejich odstranění, ale nejpozději v den, kdy by mělo dojít k jejich další aplikaci.

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

Žena může být převedena z pilulky s progestagenem 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

Ženě je třeba doporučit, aby zahájila užívání mezi 21. až 28. dnem po porodu nebo po potratu ve druhém trimestru. Pokud užívání zahájí později, je třeba jí doporučit současné používání některé bariérové kontracepční metody po dobu prvních 7 dní od začátku 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

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

Žena musí užít poslední vynechanou tabletu okamžitě, jakmile si chybu uvědomí, i kdyby to znamenalo užití 2 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 během předchozích 7 dní došlo k pohlavnímu styku, je třeba zvážit možnost otěhotnění. Čím více tablet bylo vynecháno a čím blíže byly tyto tablety k pravidelnému intervalu bez užívání, tím vyšší je riziko otěhotnění.

- 2. týden

Žena musí užít poslední vynechanou tabletu okamžitě, jakmile si chybu uvědomí, i kdyby to znamenalo užití 2 tablet současně. Poté pokračuje v užívání tablet v obvyklou dobu. Pokud byly během 7 dní předcházejících opomenutí tablety užívány správně, není nutno podnikat další kontracepční opatření. Pokud došlo k opomenutí více než 1 tablety, doporučuje se použití další kontracepční metody, a to po sedm dní.

- 3. týden

Riziko selhání antikoncepce je bezprostřední vzhledem k blížícímu se intervalu bez užívání tablet. Přesto však upravením schématu užívání lze předejít snížení kontracepční ochrany. Bude-li se žena 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. Pokud nikoli, měla by žena použít první ze dvou uvedených metod a zároveň použít další kontracepční metodu, a to následujících 7 dní.

1. Uživatelka musí užít poslední vynechanou tabletu okamžitě, jakmile si chybu uvědomí, i kdyby to znamenalo užití 2 tablet současně. Poté pokračuje v užívání tablet v obvyklou dobu. Užívání z následujícího balení pak zahájí okamžitě po využití předchozího, tzn. mezi baleními není žádná přestávka. Krvácení z vysazení se pravděpodobně nedostaví do využití druhého balení, ale během užívání tablet může dojít ke špinění nebo intermenstruačnímu krvácení.
2. Ženě lze také poradit, aby přerušila užívání tablet ze současného blistru a zahájila interval 7 dnů bez užívání tablet včetně dnů, kdy byly tablety vynechány, a poté začala 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.

Postup v případě gastrointestinálních poruch

V případě závažných gastrointestinálních poruch (tj. zvracení nebo průjmu) nemusí dojít k úplnému vstřebání a je třeba dalších kontracepčních opatření. Dojde-li ke zvracení během 3 – 4 hodin po užití tablety, je třeba co nejdříve užít novou (náhradní). Novou tabletu je třeba, pokud možno, užít do 12 hodin od obvyklého času. Pokud uplynulo více než 12 hodin, lze aplikovat postup při vynechání tablety uvedený v bodě 4.2 „Postup při vynechání tablet“. Pokud žena nechce změnit obvyklý způsob užívání tablet, musí si vzít potřebné tablety navíc z dalšího blistru.

Jak oddálit krvácení z vysazení

Přeje-li si žena oddálit krvácení, musí pokračovat v užívání tablet z dalšího balení Sylviane bez obvyklého intervalu bez užívání. 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 přípravku Sylviane.

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).

4.3 Kontraindikace

Kombinovaná orální kontraceptiva (COC) nelze užívat, je-li u pacientky diagnostikován některý z dále uvedených stavů. Pokud se některý z těchto stavů objeví poprvé v průběhu užívání COC, užívání přípravku je třeba okamžitě ukončit.

- Přítomnost venózní trombózy (hluboká venózní trombóza, pulmonální embolie) nebo tento stav zjištěný v anamnéze.
- Přítomnost arteriální trombózy (například infarkt myokardu) nebo prodromálních stavů (angina pectoris a tranzitorní ischemická ataka) nebo tyto stavy zjištěné v anamnéze.
- Cévní mozková příhoda současná nebo zjištěná v anamnéze.
- Přítomnost závažných nebo vícečetných rizikových faktorů arteriální trombózy:
 - diabetes mellitus s postižením cév
 - závažná hypertenze
 - závažná dyslipoproteinémie
- Hereditární nebo získaná predispozice k venózní nebo arteriální trombóze jako například rezistence na aktivovaný protein C (APC), deficiencie antitrombinu III, deficiencie proteinu C,

deficience proteinu S, hyperhomocysteinémie, antifosfolipidové protilátky (protilátky proti kardiolipinu, lupus antikoagulant).

- Pankreatitis stávající nebo v anamnéze, byla-li spojena s těžkou hypertriglyceridemií.
- Těžké jaterní onemocnění stávající nebo v anamnéze až do navrácení hodnot jaterních funkcí k normálu.
- Závažná renální insuficience nebo akutní renální selhání.
- Existující jaterní tumory nebo jejich výskyt v anamnéze (benigní či maligní).
- Přítomnost pohlavními steroidy ovlivnitelných malignit (tj. pohlavních orgánů nebo prsů) nebo podezření na ně.
- Vaginální krvácení s nediagnostikovanou příčinou.
- Migréna s fokálními neurologickými příznaky v anamnéze.
- Hypersensitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku potahovaných tablet Sylviane.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Upozornění

Za přítomnosti některého stavu nebo rizikových faktorů zmíněných níže je třeba zvážit přínos kombinovaného perorálního kontraceptiva (COC) ve srovnání s možným rizikem vyplývajícím z jeho užívání u každé ženy zvlášť a tato rizika s ní probrat dříve, než se rozhodne přípravek užívat. Žena musí v případě zhoršení, exacerbace či prvního výskytu jakéhokoli z těchto stavů či rizikových faktorů navštívit svého lékaře. Lékař musí poté rozhodnout, zda užívání COC ukončit.

- Oběhové poruchy

Užívání jakéhokoli kombinovaného perorálního kontraceptiva přináší zvýšené riziko venózního tromboembolismu (VTE) ve srovnání se situací, kdy tato kontraceptiva užívána nejsou. Zvýšené riziko je nejvyšší během prvního roku, kdy žena začne užívat první COC.

Epidemiologické studie naznačily, že incidence VTE u žen, které nemají rizikové faktory pro VTE a které užívají kombinovaná orální kontraceptiva s nízkou dávkou estrogenů (< 50 µ ethinylestradiolu) se pohybuje od 20 případů na 100 000 žen/1 rok (pro COC obsahující levonorgestrel) až po 40 případů na 100 000 žen/1 rok (pro COC obsahující desogestrel/gestoden). Srovnatelné riziko pro ženy, které kontraceptiva neužívají, je 5 - 10 případů na 100 000 žen /1 rok a riziko pro těhotné je 60 případů na 100 000 těhotenství. VTE je fatální v 1 – 2 % případů.

Epidemiologické studie prokázaly, že riziko VTE pro orální kontraceptiva (OC) obsahující drospirenon je vyšší než pro OC obsahující levonorgestrel (tak zvaná druhá generace přípravků) a může být podobné riziku pro OC obsahující desogestrel/gestoden (tak zvaná třetí generace přípravků).

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

Velmi vzácně byly u uživatelů perorálních kontraceptiv zaznamenány trombózy v jiných cévách, např. v hepatálních, mesenterických, renálních, cerebrálních nebo retinálních vénách a artériích. Není dosud jednotný názor na to, zda výskyt těchto případů souvisí s užíváním hormonálních kontraceptiv.

Možné symptomy venózních nebo arteriálních trombotických/tromboembolických a cerebrovaskulárních příhod zahrnují:

- neobvyklou unilaterální bolest a/nebo otok dolní končetiny
- náhlou silnou bolest na hrudníku, která se může (nemusí) šířit do levé paže
- náhle vzniklý pocit dechové tísně
- náhlý záchvat kašle
- jakoukoli nezvyklou, prudkou a déletrvajícím bolest hlavy
- náhlou částečnou nebo úplnou ztrátu zraku
- diplopii
- nezřetelnou řeč či afázii
- vertigo
- kolaps s fokálními záchvaty nebo bez nich
- slabost nebo výrazné ochromení náhle postihující jednu polovinu nebo jednu část těla
- motorické poruchy
- „akutní“ břicho

Riziko venózních tromboembolických komplikací u uživatelů COC zvyšuje:

- zvyšující se věk
- pozitivní rodinná anamnéza (venózní tromboembolie u sourozence nebo rodiče v relativně mladém věku). Je-li podezření na hereditární predispozici, je třeba, aby ženu vyšetřil specialista dříve, než bude rozhodnuto o užívání COC.
- dlouhodobá imobilizace, velká operace, operace dolních končetin či rozsáhlé poranění. V těchto situacích je vhodné přerušit užívání pilulky (jedná-li se o plánovanou operaci alespoň čtyři týdny předem) a užívání znovu zahájit až dva týdny po kompletní remobilizaci. Pokud užívání přípravku nebylo přerušeno před zákrokem, je třeba zvážit možnost antitrombotické léčby.
- obezita (index BMI přes 30 kg/m²)
- neexistuje jednotný názor na možnou roli varikózních vén a superficiální tromboflebitidy při vzniku nebo progresi venózního trombózy.

Riziko arteriálních tromboembolických komplikací nebo mozkových příhod u uživatelék COC zvyšuje:

- zvyšující se věk
- kouření (ženy starší 35 let by měly být důrazně vyzvány, aby při užívání COC nekouřily)
- dyslipoproteinémie
- hypertenze
- migréna
- obezita (index BMI přes 30 kg/m²)
- pozitivní rodinná anamnéza (arteriální tromboembolie u sourozence nebo rodiče v relativně mladém věku). Je-li podezření na hereditární predispozici, je třeba, aby ženu vyšetřil specialista dříve, než bude rozhodnuto o užívání COC
- valvulární srdeční vada
- fibrilace síní

Kontraindikací může být také přítomnost jednoho závažného nebo několika méně závažných rizikových faktorů venózního nebo arteriálního onemocnění. V úvahu by se měla vzít také možnost antikoagulační léčby. Uživatelky COC by také měly být informovány o nutnosti kontaktovat lékaře v případě zjištění možných příznaků trombózy. V případě zjištění trombózy nebo podezření na ni musí být užívání COC přerušeno. Adekvátní alternativní kontracepce musí být zajištěna při antikoagulační terapii (kumariny), vzhledem k teratogenicitě těchto přípravků.

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

Další onemocnění, která podle dostupných informací souvisejí s oběhovými poruchami, jsou diabetes mellitus, systémový lupus erythematoses, hemolyticko-uremický syndrom, chronické zánětlivé onemocnění střev (Crohnova choroba či colitis ulcerosa) a srpkovitá anémie.

Zvýšení frekvence nebo závažnosti migrény během užívání COC (může se jednat o prodrom cerebrovaskulární příhody) může být důvodem k okamžitému vysazení COC.

- 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 nálezn souvisí s dalšími zjištěnými faktory v oblasti sexuálního chování a dalšími faktory, jako například lidským papilloma virem (HPV).

Meta-analýza 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 případů u současných a dřívějších uživatelék COC je malé ve vztahu k celkovému riziku onemocnění. Tyto studie nepřinášejí důkaz o příčinném vztahu. Zjištěný rizikový trend může být způsoben časnější diagnostikou nádoru u uživatelék COC, biologickými účinky COC či kombinací obou faktorů. Karcinom prsu

diagnostikovaný u současných nebo minulých uživatelů bývá klinicky méně pokročilý než karcinom u žen, které COC nikdy neužívaly.

Ve vzácných případech byly u uživatelů COC diagnostikovány benigní jaterní tumory a ještě vzácněji maligní jaterní tumory. V ojedinělých případech vedly tyto tumory k život ohrožujícímu nitrobršišnímu krvácení. Objeví-li se silná bolest v nadbršišku, zvětšení jater nebo známky nitrobršišního krvácení u ženy užívající COC, je třeba v diferenciální diagnóze vzít v úvahu možnost hepatálního tumoru.

Při užívání vysokodávkovaných COC (50 µg ethinylestradiolu) je sníženo riziko karcinomu endometria a ovaríí. Zda toto platí i pro nízkodávkovaná COC, musí být ještě potvrzeno.

- Ostatní stavy

Progestagenní složka Sylviane je antagonistou aldosteronu s draslík šetřícími vlastnostmi. Ve většině případů se neočekává zvýšení hladiny draslíku. V klinické studii však u některých pacientek s mírným nebo středně těžkým poškozením ledvin a současným užíváním draslík šetřících léčivých přípravků došlo během užívání drospirenonu k mírnému, ale ne signifikantnímu zvýšení hladiny draslíku v séru. Proto se doporučuje kontrolovat sérové koncentrace draslíku během prvního užívacího cyklu u pacientek s renální nedostatečností a tam kde je předchozí sérová koncentrací draslíku v horní části referenčního rozsahu, a zvláště pak při současné aplikaci draslík šetřících přípravků. Viz také bod 4.5.

Ženy s projevem či rodinou anamnézou hypertriglyceridémie mohou mít při užívání COC zvýšené riziko pankreatitidy.

Přestože bylo u řady žen užívajících COC hlášeno mírné zvýšení krevního tlaku, klinicky významný vzestup krevního tlaku je vzácný. Pouze v těchto vzácných případech je odůvodněno okamžité vysazení COC. Pokud se při použití COC u již dříve existující hypertenze objeví konstantně zvýšené hodnoty nebo významný vzestup krevního tlaku, které neodpovídají na antihypertenzní léčbu, COC je nutno vysadit. Uzná-li lékař za vhodné, COC lze opět nasadit, jestliže 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.

U žen s vrozeným angioedémem mohou exogenní estrogeny indukovat nebo exacerbovat symptomy angioedému.

Přerušování užívání COC může být nevyhnutelné 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 inzulín a na glukózovou toleranci, neexistuje důkaz, že u diabetiček užívajících nízkodávkovaná 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 endogenní deprese, epilepsie, Crohnovy choroby a ulcerativní kolitidy.

Občas se může vyskytnout chloazma, zvláště u žen s anamnézou chloasma gravidarum. Ženy se sklony k chloazmatu by se měly během užívání COC vyhýbat expozici slunečnímu a ultrafialovému záření.

Tento léčivý přípravek obsahuje 46 mg laktosy v jedné tabletě. Pacientky trpící vzácnou vrozenou intolerancí galaktosy, Lappovým nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy nebo galaktózy, které jsou na bezlaktosové dietě, musí toto množství vzít v úvahu.

Lékařské vyšetření / sledování

Před prvním nebo obnovením užívání Sylviane je třeba sepsat s pacientkou zdravotní anamnézu (včetně rodinné anamnézy) a vyloučit možné těhotenství. Měl by být změřen krevní tlak a provedeno celkové vyšetření pacientky s ohledem na kontraindikace (viz bod 4.3) a upozornění (viz bod 4.4). Ženy mají být instruovány, aby si pečlivě přečetly příbalovou informaci a řídily se v ní uvedenými pokyny. Frekvence a povaha těchto vyšetření by měly být založeny na zavedených praktických postupech a individuálně přizpůsobeny každé ženě.

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

Snížení účinnosti

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

Snížení kontroly cyklu

Při užívání všech kombinovaných orálních kontraceptiv (COC) může dojít k nepravidelnému krvácení (špinění či intermenstruačnímu krvácení), 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 trvají či se vyskytnou po dosud pravidelných cyklech, je třeba zvážit jiné než hormonální příčiny a provést odpovídající diagnostické kroky k vyloučení malignit nebo těhotenství. Mohou zahrnovat i kyretáž.

U některých žen nemusí dojít během intervalu bez užívání ke krvácení. Pokud byly tablety užívány podle pokynů popsanych v bodě 4.2, je otěhotnění ženy nepravděpodobné. Pokud však kontraceptivum před absencí prvního pravidelného krvácení nebylo používáno 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: prostudujte si příbalové informace současně užívaných léků, zda neobsahují zmínku o potenciálních interakcích.

- Vliv jiných léčivých přípravků na Sylviane

Interakce mezi perorálními kontraceptivy a jinými léčivými přípravky mohou vést ke krvácení z průniku nebo k selhání kontracepce. V literatuře byly popsány následující interakce.

Jaterní metabolismus:

Interakce se může objevit s léky, které indukují mikrozomální enzymy, což může mít za následek zvýšenou clearance pohlavních hormonů (např. fenytoin, barbituráty, primidon, karbamazepin, rifampicin, bosentan a léky na HIV infekci (např. ritonavir, nevirapin) a zřejmě také oxkarbazepin, topiramát, felbamat, griseofulvin a přípravky obsahující třezalku tečkovanou (*hypericum perforatum*)). Maximální enzymatická indukce je obecně přibližně za 10 dní, ale může přetrvávat až 4 týdny po ukončení léčby.

Interference s enterohepatální cirkulací

Selhání antikoncepce je také uváděno při užívání antibiotik jako například penicilinů a tetracyklinů. Mechanismus tohoto účinku nebyl vyjasněn.

Postup

Ženy s krátkodobou léčbou některým přípravkem z výše uvedených skupin léků nebo jednotlivými léčivými látkami (léky indukujícími jaterní enzymy) kromě rifampicinu, by měly přechodně používat navíc k COC ještě bariérovou metodu kontracepce po dobu této léčby a ještě následujících 7 dní po jejím ukončení.

Ženy užívající rifampicin by měly k COC používat navíc bariérovou metodu antikoncepce po dobu léčby přípravkem a ještě následujících 28 dnů po jejím ukončení.

Ženám, které dlouhodobě užívají léčivé látky indukující jaterní enzymy, se doporučuje jiná spolehlivá, nehormonální metoda kontracepce.

Ženy léčené antibiotiky (s výjimkou rifampicinu, viz výše) by měly používat bariérovou metodu kontracepce ještě 7 dní po ukončení léčby.

Pokud léčba jinými léčivými přípravky zasáhne do období ukončení užívání tablet COC ze stávajícího balení, pak by další balení COC mělo být načato bez obvyklého intervalu bez užívání tablet.

Hlavní metabolity drospirenonu v lidské plazmě jsou vytvářeny bez zapojení systému cytochromu P450. Je proto nepravděpodobné, že by inhibitory tohoto enzymového systému ovlivňovaly metabolismus drospirenonu.

- Vliv Sylviane na jiné léčivé přípravky

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

Na základě in vitro inhibičních studií a na studiích interakcí in vivo na dobrovolnicích, které užívaly omeprazol, simvastatin a midazolam jako substrát, se ukázalo, že interakce drospirenonu v dávce 3 mg s metabolismem jiných léčivých látek je nepravděpodobná.

- Jiné 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 Sylviane 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.

- 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 antimineralkortikoidní aktivitou.

4.6 Těhotenství a kojení

Přípravek Sylviane není indikován během těhotenství.

Pokud během užívání Sylviane 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 Sylviane 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.

Laktace může být ovlivněna kombinovanými orálními kontraceptivy, která mohou snižovat množství a měnit složení mateřského mléka. Z toho důvodu se užívání kombinovaných orálních

kontraktiv obecně nedoporučuje, dokud matka dítě zcela neodstaví. Během užívání COC malé množství kontracepčních steroidů a/nebo jejich metabolitů může být vylučováno do mléka. Tato množství mohou mít vliv na dítě.

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

Nejzávažnější nežádoucí účinky spojené s užíváním kombinovaných orálních kontraceptiv (COC) viz bod 4.4.

V následující tabulce jsou definovány frekvence nežádoucích účinků jako **časté** ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), **méně časté** ($\geq 1/1000$ až $> 1/100$) a **vzácné** ($\geq 1/10\,000$ až $> 1/1000$). Během užívání Sylviane byly hlášeny následující nežádoucí účinky:

| Třída orgánových systémů (verze MedDRA 12.0) | Frekvence nežádoucích účinků | | |
|---|--|--------------------------|---|
| | Časté | Méně časté | Vzácné |
| Poruchy imunitního systému | | | hypersensitivita astma |
| Endokrinní poruchy | menstruační poruchy intermenstruační krvácení bolest prsů | | Sekrece z prsů |
| Psychiatrické poruchy | depresivní nálada | změna libida | |
| Poruchy nervového systému | bolesti hlavy | | |
| Poruchy ucha a labyrintu | | | hypakuzie |
| | | | |
| Cévní poruchy | migréna | hypertenze hypotenze | tromboembolie |
| Gastrointestinální poruchy | nauzea | zvracení - | |
| Poruchy kůže a podkožní tkáně | | akné ekzém svědění | erythema nodosum erythema multiforme |

| Třída orgánových systémů (verze MedDRA 12.0) | Frekvence nežádoucích účinků | | |
|--|---------------------------------|--|--------|
| | Časté | Méně časté | Vzácné |
| Poruchy reprodukčního systému a choroby prsů | leukorea vaginální kandidóza | vaginitis | |
| Celkové a jiné nezařazené poruchy a lokální reakce po podání | | retence tekutin změny tělesné hmotnosti | |

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

- venózní tromboembolické poruchy;
- arteriální tromboembolické poruchy;
- hypertenze;
- tumory jater;
- výskyt nebo zhoršování stavů, kde spojitost s COC není jasná: Crohnova choroba, ulcerózní kolitida, epilepsie, migréna, děložní myom, porfyrie, systémový lupus erythematodes, herpes gestationis, Sydenhamova chorea, hemolyticko-uremický syndrom, cholestatická žloutenka;
- chloazma;
- akutní nebo chronické poruchy funkce jater si mohou vyžádat přerušování užívání COC, dokud se hodnoty ukazatelů jaterní funkce nevrátí do normálních hodnot.
- u žen s vrozeným angioedémem mohou exogenní estrogény indukovat nebo exacerbovat symptomy angioedému.

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 orálním kontraceptivům není znám. Další informace viz body 4.3 a 4.4.

4.9 Předávkování

S předávkováním přípravkem Sylviane nejsou dosud žádné zkušenosti. Na základě zkušeností s ostatními orálními kombinovanými kontraceptivy by se v tomto případě mohly vyskytnout tyto příznaky: nevolnost, zvracení a u mladých dívek slabé vaginální krvácení. Antidotum neexistuje a další léčba by měla být symptomatická.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina (ATC): Gestageny a estrogenery, fixní kombinace
ATC kód: G03AA12

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

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

Antikoncepční účinek Sylviane je založen na spolupůsobení různých faktorů. Nejdůležitější z nich je inhibice ovulace a změny endometria.

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

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

- Drospirenon

Absorpce

Orálně 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 vázící globulin (SHBG) ani na kortikosteroidy vázící 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.

Metabolismus

Drospirenon je po perorálním podání z velké části metabolizován. Nejdůležitějšími metabolity v plazmě jsou kyselá forma drospirenonu vzniklá otevřením laktonového kruhu a 4,5-dihydrodrospirenon-3-sulfát, oba vznikají bez účasti systému P450. Drospirenon je z malé části

metabolizován cytochromem P450 3A4 a in vitro prokázal schopnost inhibovat tento enzym a dále cytochrom P450 1A1, cytochrom P450 2C9 a cytochrom P450 2C19.

Vylučování

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 populace

Vliv snížené funkce ledvin

Hladiny drospirenonu v rovnovážném stavu u žen s mírnou poruchou ledvin (clearance creatininu CL_{Cr} 50-80 ml/min) byly srovnatelné s ženami, jejichž funkce ledvin byla normální. U žen se středně závažnou 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 mírným až středně těžkým poškozením ledvin byla také dobře tolerována. Léčba drospirenonem nevykazovala žádný klinicky významný účinek na koncentrace draslíku v séru.

Vliv snížené funkce jater

U dobrovolnic se středně závažnou poruchou 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 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 Japonkami a bílými ženami.

- Ethinylestradiol

Absorpce

Orálně podaný ethinylestradiol je rychle a kompletně absorbován. Po podání 30 µg je dosaženo nejvyšší sérové koncentrace 100 pg/ml za 1 – 2 hodiny po požití. Ethinylestradiol podléhá extenzivnímu first-pass efektu, který vykazuje velkou interindividuální variabilitu. Absolutní biologická dostupnost je okolo 45%.

Distribuce

Ethinylestradiol má zjevný distribuční objem 5 l/kg a váže se asi z 98% na plazmatické bílkoviny. Ethinylestradiol indukuje syntézu SHBG a kortikoid vázajícího globulinu (CBG). Během léčby 30 µg ethinylestradiolu stoupají plazmatické koncentrace SHBG ze 70 na 350 nmol/l. Ethinylestradiol je v malých množstvích vylučován do mateřského mléka (0,02% dávky).

Metabolismus

Ethinylestradiol je kompletně metabolizován (metabolická plazmatická clearance je 5 ml/min/kg).

Vylučování

Ethinylestradiol není ve významném množství vylučován v nezměněné formě. Metabolity ethinylestradiolu jsou vylučovány močí a žlučí v poměru 4 : 6. Poločas exkrece metabolitů je asi 1 den. Eliminační poločas je 20 hodin.

Rovnovážený stav

Rovnovážného stavu je dosaženo během druhé poloviny léčebného cyklu a sérové hladiny ethinylestradiolu se kumulují faktorem od 1,4 do 2,1.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

Monohydrát laktosy
Kukuřičný škrob
Předželatinovaný kukuřičný škrob
Polyvidon K25
Magnesium-stearát

Obal tablety:

Hydroxypropylmethylcelulóza
Makrogol 6000
Mastek
Oxid titaničitý (E171)
Žlutý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Al/PVC blistr

Velikosti balení:

21 tablet
3 x 21 tablet
6 x 21 tablet
13 x 21 tablet

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

Všechn nespotřebovaný přípravek nebo odpadní materiál má být likvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bayer Pharma AG
D-13342 Berlín, Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

17/264/11-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

6.4.2011

10. DATUM REVIZE TEXTU

1.7.2011