

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Lunafem

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Každá obalená tableta obsahuje: Gestodenum 0,075 mg a Ethinylestradiolum 0,02 mg

Pomocné látky : monohydrát laktosy, sacharosa.

Pomocné látky viz. bod 6.1

3. LÉKOVÁ FORMA

Obalené tablety

Obalené tablety bílé barvy

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Kontracepce.

4.2 Dávkování a způsob podání

4.2.1 Jak užívat přípravek Lunafem

Při správném užívání kombinovaných orálních kontraceptiv se jejich selhání pohybuje okolo 1% za rok. Pokud dojde k zapomenutí užití tablety nebo se tablety užívají nesprávným způsobem, četnost selhání se může zvýšit.

Tablety se užívají v naznačeném pořadí každý den přibližně ve stejnou dobu. Zapíjejí 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 nemusí být ukončeno před zahájením užívání z dalšího balení.

4.2.2 Jak zahájit užívání přípravku Lunafem

■ 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 nebo transdermální náplast)

Žena by měla zahájit užívání přípravku Lunafem 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 transdermální náplasti by měla žena začít užívat Lunafem nejlépe v den jejího vyjmutí a nejpozději v den, kdy by mělo dojít k její 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 COC 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 bodu 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 přípravku Lunafem 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 přípravku Lunafem.

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 kombinovaného orálního kontraceptiva, užívání přípravku je třeba okamžitě ukončit.

- Přítomnost venózní nebo arteriální trombotické/tromboembolické příhody (například hluboká venózní trombóza, pulmonální embolie, infarkt myokardu) nebo cerebrovaskulární příhody 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 a opatření pro použití).
- 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.
- Přecitlivělost na léčivé látky nebo jakoukoliv pomocnou látku.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

4.4.1 Varování

Za přítomnosti některého stavu nebo rizikových faktorů zmíněných níže, je třeba zvážit přínos kombinovaného orálního kontraceptiva (COC) ve srovnání s možným rizikem vyplývajícím z jeho užívání u každé ženy zvláště 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 COC 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 venózního tromboembolismu je nejvyšší první rok užívání prvního kombinovaného orálního kontraceptiva. Přibližný výskyt VTE u uživatelék orálních kontraceptiv s nízkou dávkou estrogenů (méně než 0,05 mg ethinylestradiolu) je do 4 na 10000 žen/rok ve srovnání s 0,5 - 3 na 10000 žen/rok u žen, které orální kontraceptiva neužívají. Incidence VTE spojená s těhotenstvím je 6 na 10000 těhotných žen/rok.

Velmi vzácně byly u uživatelék 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/m²)
- 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

kontraktiv (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 erythematosus, hemolyticko-uremický syndrom, chronické zánětlivé onemocnění střev (Crohnova choroba nebo ulcerózní kolitida) a srpkovitá anémie.

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

Biochemické faktory, které mohou upozorňovat na hereditární nebo získanou predispozici k venózní nebo arteriální trombóze jsou aktivovaný protein C (APC) rezistence, hyperhomocysteinémie, antitrombin-III deficience, protein C deficience, protein S deficience, 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 kontraktiv.

- 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 kontraktiv (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. screeningovému 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 uživatelů COC je malé ve vztahu k celkovému riziku karcinomu prsu. Tyto studie neposkytují důkaz kauzality. Příčinou pozorovaného zvýšení rizika karcinomu prsu u uživatelů COC může být časnější diagnóza, biologický účinek COC nebo kombinace obojího. Karcinom prsu diagnostikovaný u současných nebo minulých uživatelů bývá klinicky méně pokročilý než u žen, které COC nikdy neužívaly.

V ojedinělých případech byly u uživatelů 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 nadbřišku, 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 erythematodes, hemolyticko-uremický syndrom, Sydenhamova chorea, herpes gestationis, ztráta sluchu způsobená otosklerózou.

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

Přerušování COC může být nevyhnutelné při akutních a chronických poruchách jaterních funkcí na dobu, než se markery jaterních funkcí vrátí k normálním hodnotám. Přerušování 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 nízkodávkovanou COC (obsahující <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.

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 kombinovaných orálních kontraceptiv 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 kteréhokoliv kombinovaného orálního kontraceptiva (COC) 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 tří 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 popsaných v bodu 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.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

- Interakce

Interakce mezi orálními kontraceptivy 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, griseofulvin a přípravky obsahující třezalku 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 orálnímu kombinovanému kontraktivu (COC) 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 COC ze stávajícího balení, pak by další balení COC mělo být načato bez obvyklého intervalu bez užívání tablet.

Orální kontraktiva mohou interferovat s metabolismem 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 kontraktivních 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

Lunafem se nemá užívat během těhotenství. Pokud během užívání přípravku Lunafem dojde k těhotenství, další užívání musí být ukončeno. Rozsáhlé epidemiologické studie však nezaznamenaly zvýšené riziko vrozených vad u dětí narozených ženám užívajícím kombinovaná orální kontraktiva před otěhotněním, ani teratogenní vliv kombinovaných orálních kontraktiv nezáměrně užívaných v časném těhotenství.

Laktace může být ovlivněna kombinovanými orálními kontraktivy, která mohou snižovat množství a měnit složení mateřského mléka. Z toho důvodu se užívání kombinovaných orálních kontraktiv obecně nedoporučuje, dokud matka dítě zcela neodstaví. Malé množství kontraktivních steroidů a/nebo jejich metabolitů může být vylučováno do mléka, ale neexistuje důkaz negativního vlivu na zdraví dítěte.

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 kontraktiv (COC) jsou vyjmenovány v bodu 4.4.1).

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

Třída orgánových systémů	Časté ($\geq 1/100$)	Méně časté ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)	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	Bolest 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 z prsů
Poruchy kůže a podkoží		Vyrážka, kopřivka	Erythema nodosum, erythema multiforme

*Pro výčet nežádoucích účinků jsou vybrány nejvhodnější termíny dle MedDRA (verze 7.0). Synonyma nebo příbuzné 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: G03AB

Kontracetivní účinek kombinovaných orálních kontraceptiv (COC) je založen na spolupůsobení různých faktorů. Nejdůležitější z nich je inhibice ovulace a změna v cervikální sekreci.

Kromě ochrany proti otěhotnění poskytují COC další výhody, které vedle negativních vlastností (viz Upozornění, Nežádoucí účinky) mohou být užitečné v rozhodování, zda zvolit tuto metodu kontrace. Cyklus je pravidelnější, menstruace je často méně bolestivá a krvácení je slabší. Díky tomu může dojít ke snížení výskytu deficitu železa.

Kromě tohoto je prokázáno snížení rizika vzniku endometriálního a ovariálního karcinomu. Navíc vysokodávkovaná COC (0,05 mg ethinylestradiolu) snižují incidenci ovariálních cyst, pánevních zánětlivých onemocnění, benigních onemocnění prsou a ektopických těhotenství. Zda toto platí i pro nízkodávkovaná COC, ještě zbývá potvrdit.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

- Gestoden

Absorpce

Orálně podaný gestoden je rychle a kompletně absorbován. Maximální sérové hladiny 4 ng/ml je dosaženo asi za 1 hod po požití jednotlivé dávky. Biologická dostupnost je okolo 99%.

Distribuce

Gestoden je vázán na sérový albumin a na sex hormone binding globulin (SHBG). Pouze 1,3 % z celkové sérové koncentrace je přítomno ve formě volného steroidu, 69 % je specificky vázáno na SHBG. Ethinylestradiolem indukované zvýšení SHBG ovlivňuje množství gestodenu vázaného na sérové proteiny, což má za následek zvýšení frakce vázané na SHBG a snížení frakce vázané na albumin. Distribuční objem gestodenu je 0,7 l/kg.

Metabolismus

Gestoden je kompletně metabolizován obvyklou cestou metabolismu steroidů. Rychlost metabolické clearance ze séra je asi 0,8 ml/min/kg. Nebyla nalezena přímá interakce v případě, kdy byl gestoden podáván spolu s ethinylestradiolem.

Eliminace

Hladina gestodenu klesá ve dvou fázích. Závěrečná fáze je charakterizována poločasem přibližně 12 - 15 hodin.

Gestoden není vylučován v nezměněné formě. Jeho metabolity jsou vylučovány močí a žlučí v poměru přibližně 6 : 4. Poločas exkrece metabolitů je asi 1 den.

Rovnovážný stav

Farmakokinetika gestodenu je ovlivněna hladinou SHBG, která se zvyšuje dvakrát, je-li podáván současně s ethinylestradiolem. Po opakovaném denním podávání sérová hladina stoupá asi čtyřikrát a rovnovážného stavu je dosaženo ve druhé polovině léčebného cyklu.

- Ethinylestradiol

Absorpce

Orálně podaný ethinylestradiol je rychle a kompletně absorbován. Nejvyšší sérové koncentrace okolo 65 pg/ml je dosaženo během 1,7 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

Vzhledem k variabilnímu poločasu závěrečné dispoziční fáze a vzhledem k denní aplikaci, rovnovážného stavu ethinylestradiolu v séru je dosaženo asi po jednom týdnu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Preklinická data založená na konvenčních studiích toxicity po opakovaných dávkách, studiích genotoxicity, karcinogenního potenciálu a reprodukční toxicity, neodhalila žádná zvláštní rizika pro člověka. Mělo by však být stále pamatováno na to, že pohlavní steroidy mohou podporovat růst určitých hormon-dependentních tkání a tumorů.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

Monohydrát laktosy

Kukuřičný škrob

Povidon 25

Magnesium stearát

Obalová vrstva:

Sacharosa

Povidon 700

Makrogol 6000

Uhličitan vápenatý

Mastek

Montanglykolový vosk

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

4 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Při teplotě do 25 °C.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Průhledný PVC/Al nebo PE/Al blistr krabička

Velikost balení:

21 obalených tablet

3 x 21 obalených tablet

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bayer Pharma AG, D-13342 Berlín, Německo

8. REGISTRACNÍ ČÍSLO

17/215/07-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

28.3. 2007

10. DATUM REVIZE TEXTU

18.8.2011