

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Minisiston[®]

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Každé balení pro 1 cyklus obsahuje 21 obalených tablet (dražé)

Jedna obalená tableta obsahuje:

Ethinylestradiolum	0, 030 mg
Levonorgestrelum	0, 125 mg

Pomocné látky: monohydrát laktosy, sacharosa, glukosa.
Úplný seznam pomocných látek viz 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Lesklé obalené tablety (dražé) okrové barvy o průměru 5 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Orální hormonální kontracepce, poruchy menstruačního cyklu, dysmenorrhoea.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování jednotlivé a denní dávky

Užívá se jedna obalená tableta **Minisistonu[®]** denně po dobu 21 dní.

Způsob podání

Před použitím kteréhokoli hormonálního kontracepčního přípravku má být provedeno celkové a gynekologické vyšetření lékařem. V případě nevyjasněného vaginálního krvácení musí být určena příčina. Musí být vyloučeno těhotenství. V případě, že žena otěhotní během užívání **Minisistonu[®]**, musí být užívání ihned přerušeno, předchozí užívání přípravku však není důvodem k přerušení těhotenství.

Během užívání se doporučují kontroly v intervalech přibližně šest měsíců.

Není-li předepsáno jinak, užívání **Minisistonu**[®] se zahajuje první obalenou tabletou v první den cyklu, i když pacientka dříve užívala jinou hormonální kontracepci.

První tableta se vyjme z políčka označeného příslušným dnem v týdnu. Tablety se polykají celé s dostatečným množstvím tekutiny.

Další dny se užívají tablety ve směru šipky do té doby, než je balení pro celý cyklus spotřebováno.

Obalené tablety je třeba užívat každý den ve stejnou dobu.

Po jednadvacetidenním cyklu užívání následuje sedmidenní interval bez užívání tablet. Obvykle 2 až 4 dny po užití poslední z 21 tablet začne menstruační krvácení.

První cyklus **Minisistonu**[®] na rozdíl od všech následujících bude trvat přibližně pouze 23 až 25 dní místo čtyř týdnů.

Po sedmidenní přestávce se pokračuje v užívání tablet z nového kalendářního balení bez ohledu na to, zda krvácení již skončilo nebo dosud pokračuje.

Poznámka (účinnost kontracepce) :

Od prvního dne užívání tablet je žena chráněna před otěhotněním. Ochrana před otěhotněním je zajištěna také během sedmidenních přestávek bez užívání.

Začíná-li se s užíváním **Minisistonu**[®] velmi brzy po porodu nebo po potratu, rozhodne lékař, zda je třeba učinit během prvního menstruačního cyklu ještě další kontracepční opatření.

Chyby v užívání, zvracení nebo střevní onemocnění s průjmy, současné dlouhodobé užívání některých jiných léčiv (viz 4.5 „Interakce“), stejně tak i velmi vzácné individuální poruchy metabolismu mohou negativně ovlivňovat kontracepční účinek. Prvním příznakem takové situace je krvácení mezi menstruačními cykly. Mírná projímadla kontracepční účinek nesnižují.

Zapomene-li žena vzít tabletu v obvyklé době, měla by ji užít během následujících dvanácti hodin.

Došlo-li v užití tablet ke zpoždění delšímu než 12 hodin, tj. překročí-li se normální 24-hodinový interval mezi dvěma tabletami o více než 12 hodin, není dále v tomto cyklu zaručena kontracepční spolehlivost. Přesto má žena pokračovat s užíváním zbylých tablet ze započatého kalendářního balení (s vynecháním zapomenuté nebo zapomenutých tablet) v obvyklou dobu, aby se předešlo předčasnému krvácení. Měla by v této době používat jiné nehormonální metody kontracepce - avšak nikoli kalendářní metody podle Ogino-Knause a metody teplotní. Zapomenuté tablety se neužívají.

Ze stejných důvodů, které jsou uvedeny v předchozím odstavci, se rovněž doporučuje nepřerušovat užívání tablet v případě zvracení, průjmu a jiných stavů, které snižují kontracepční účinek. Jde-li o obtíže kratšího trvání, je třeba provádět v tomto cyklu výše zmíněná dodatečná kontracepční opatření. Trvá-li stav, který snižuje kontracepční účinek, delší dobu, považuje se hormonální kontracepce za nevhodnou.

Délka užívání

Délka užívání **Minisiston**[®] závisí všeobecně na tom, jak dlouho si žena přeje používat hormonální metodu kontracepce, jestliže tím není ohroženo její zdraví. O době užívání tohoto přípravku by se měla žena poradit s lékařem.

Nedostaví-li se krvácení během sedmidenního intervalu bez užívání tablet, měla by žena přestat užívat **Minisiston**[®] do té doby, než je vyloučeno těhotenství.

4.3 Kontraindikace

Minisiston[®] se nepředepisuje v žádném z následujících případů:

- Těhotenství
- Jaterní choroby
akutní a chronické progresivní jaterní choroby, poruchy sekrece bilirubinu do žluče (syndromy Dubin-Johnsonův a Rotorův), poruchy sekrece žluče, ucpaní žlučovýchodů (cholestasis), i její dřívější výskyt, byl-li spojen s těhotenstvím nebo s užíváním pohlavních steroidů (pohlavních hormonů); sem patří také idiopatická žloutenka nebo pruritus během předchozího těhotenství nebo léčení estrogen-progestagenovými přípravky.

Po vyléčení virové hepatitidy, tj. po normalizaci jaterních nálezů, by mělo trvat ještě asi 6 měsíců, než se zahájí užívání tohoto přípravku.

Dříve nebo v současné době se vyskytující nádory jater

- Vaskulární nebo metabolické choroby
 - . kouření (viz 4.4 „Zvláštní upozornění“)
 - . dříve nebo v současné době se vyskytující tvorba krevních sraženin (trombóza, tromboembolismus) v žilách nebo tepnách (zvláště cévní mozková příhoda, srdeční infarkt, hluboká žilní trombóza, plicní embolie) a dále okolnosti, které zvyšující dispozici k některé z výše uvedených chorob, například poruchy koagulace se sklonem k tvorbě krevních sraženin, dědičný nedostatek AT-III, nedostatek proteinu C a (nebo) proteinu S, některá srdeční onemocnění
 - . arteriální hypertenze vyžadující léčení
 - . těžká cukrovka (diabetes mellitus) s vaskulárními změnami (mikroangiopatie)

- . srpkovitá anémie
- . vážné poruchy metabolismu lipidů zvláště v přítomnosti dalších rizikových faktorů pro vývoj kardiovaskulárních poruch
- Nádory
specifické maligní tumory (hormondependentní) například prsu, děložního čípku nebo endometria, i léčené nebo suspektní
- Endometriální hyperplazie
- Další onemocnění
herpes gestationis, otoskleróza se zhoršením během předchozích těhotenství, hyperprolaktinémie, porfyrie, značná obezita, migréna spojená s paralgii, poruchami vnímání a (nebo) hybnosti (migraine accompagnée), nediagnostikované krvácení z genitálií (viz 4.2 „Dávkování a způsob podání“)
- Známá přecitlivělost na některou složku přípravku

*Důvody pro okamžité přerušeni užívání **Minisistonu**[®]*

- Těhotenství zjištěné nebo suspektní.
- Počáteční příznaky flebitidy, neobvyklé bolesti nebo otoky končetin (možná hluboká žilní trombóza), bolesti na prsou při dýchání nebo kašel nejasného původu (možná plicní embolie), bolest a pocit svírání na hrudi (možnost infarktu myokardu).
- Plánovaný chirurgický výkon (asi 6 týdnů předem) a po dobu déletrvajícího upoutání na lůžko, například po úrazech
- První výskyt migrenózních bolestí hlavy nebo zvýšená četnost neobvykle silných bolestí hlavy, náhlá paralgie, poruchy vnímání (zrakové, sluchové), dále pak poruchy hybnosti, zvláště paralytické symptomy (mohou být prvním příznakem cévní mozkové příhody)
- Výrazné bolesti v epigastriu, zvětšení jater nebo příznaky krvácení do dutiny břišní (viz 4.8 „Nežádoucí účinky“)
- Vzestup krevního tlaku na trvale vyšší hodnoty než 140 / 90 mm Hg
- Výskyt žloutenky, hepatitis, generalizovaný pruritus, cholestasis a rovněž nápadně zvýšené hodnoty jaterních testů
- Zvýšení četnosti epileptických záchvatů
- První výskyt nebo rekurence porfyrie (všechny tři formy)

Stavy vyžadující zvláštní lékařský dozor

Nemoci srdce a ledvin, migréna, epilepsie a astma, i anamnesticky zjištěné, protože tyto patologické stavy mohou být ovlivněny případnou retencí tekutin, dále případy flebitis v anamnéze, značný sklon k varikóze, roztroušená skleróza, chorea minor, tetanie, diabetes mellitus a sklony k němu, dříve prodělané jaterní choroby, poruchy metabolismu lipidů, značná nadváha, zvýšení krevního tlaku, endometrióza, mastopatie, otoskleróza, uterus myomatosus.

Ženám starším čtyřiceti let by měl být věnován zvláštní dohled, protože sklon k trombóze se zvyšuje s věkem.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Vzhledem k možnosti značného poškození zdraví, k němuž může dojít v důsledku výskytu tromboembolie (viz. 4.8 „Nežádoucí účinky“), je třeba pečlivě zjistit všechny rizikové faktory (např. křečové žíly, dřívější výskyt zánětu žil a trombózy a dále srdečních chorob, značná nadváha, poruchy koagulace) u pacientky samotné stejně jako všechny případy tromboembolie, k nimž došlo v úzkém příbuzenstvu v mladším věku, a tyto rizikové faktory pak vzít v úvahu při rozhodování, zda tento přípravek může být užíván.

Kuřačky, které užívají pro zabránění početí přípravky obsahující hormony, jsou navíc vystaveny zvýšenému riziku, že dojde k rozvoji závažných následků vaskulárních onemocnění (např. infarkt myokardu, mozková příhoda). Riziko se zvyšuje s věkem a se spotřebou cigaret.

Proto by ženy starší než 30 let neměly po dobu užívání hormonálních přípravků pro zabránění početí kouřit. Nepřestanou-li kouřit, mají používat jiné kontracepční metody, obzvláště v těch případech, kdy existují ještě jiné rizikové faktory.

Podmínkou pro předepsání **Minisistonu**[®] je pečlivě provedená anamnéza, celkové interní a gynekologické vyšetření, včetně vyšetření prsů a cytologického výtěru.

Při záznamu anamnézy ženy má být věnována zvláštní pozornost rodinné anamnéze u kardiovaskulárních chorob, diabetu, poruch koagulace, v osobní anamnéze pak dalším faktorům, jako je kouření a užívání léků.

Další vyšetření se doporučuje, vyplyne-li jeho potřeba z anamnézy, například hodnoty lipoproteinů, AT-III, stanovení proteinu C a proteinu S, orální glukózový toleranční test, vyšetření transamináz, oftalmoskopie.

Žena se má podrobovat interním a gynekologickým kontrolám každých 6 měsíců. Každých 6 až 12 měsíců by měla být provedena následující vyšetření: jaterní testy, lipidový metabolismus, vyšetření moče (bakteriurie, proteiny, glukóza), měření krevního tlaku.

Účinné látky **Minisistonu**[®] procházejí do placenty a do plodu. Všechny dřívější studie ukázaly, že užívání přípravků obsahujících estrogen-progestagen v době těhotenství, i v rané fázi těhotenství, nezvyšuje riziko malformací. Přesto jsou pohlavní steroidy v době

těhotenství kontraindikovány, protože poškození plodu nemůže být vyloučeno úplně. Proto před předepsáním hormonální kontracepce je třeba se ujistit, že žena není těhotná. Každá uživatelka má být poučena, poradit se s lékařem ihned, jakmile se nedostaví krvácení z odnětí.

Protože pohlavní steroidy a jejich metabolity přecházejí do mateřského mléka, kojící matky by neměly užívat hormonální kontraceptiva. Pozornost je třeba věnovat také skutečnosti, že kombinace estrogen-progestagen snižuje sekreci mléka.

Minimální věkovou hranici pro předepisování hormonální kontracepce u žen nelze stanovit. První užívání však má vycházet ze stupně biologické a psychické vyspělosti.

Tento přípravek obsahuje monohydrát laktosy (pacientky se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, nedostatkem laktasy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy by tento přípravek neměly užívat) a sacharosu (pacientky se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí fruktosy, malabsorpcí glukosy a galaktosy nebo sacharoso-izomaltosové deficienci by tento přípravek neměly užívat).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Kontracepční účinek tohoto přípravku může být snížen současným užíváním látek, které urychlují metabolismus steroidních hormonů, které jsou obsaženy v **Minisistonu**[®], například sedativa (barbituráty), rifampicin, griseofulvin, antirevmatika (fenylbutazon) a antiepileptika (jako je barbexaklon, karbamazepin, fenytoin, primidon).

Změny střevní flory v důsledku současného užívání antibiotik, například ampicilinu nebo tetracyklínů, a také užívání aktivního uhlí vedly v některých případech ke sníženým koncentracím účinné látky. Současně byl zaznamenán zvýšený výskyt krvácení mezi cykly a několik případů otěhotnění.

Potřeba insulínu nebo orálních antidiabetik může být změněna v důsledku ovlivnění tolerance glukózy.

Po dobu užívání orálních kontracepčních přípravků je vylučování teofylínu a kofeínu sníženo, což může vést ke zvýšenému a prodlouženému účinku těchto látek.

4.6 Těhotenství a kojení

Minisiston[®] nemá být užíván v době těhotenství. Proto před zahájením užívání **Minisistonu**[®] je třeba zjistit, zda žena není těhotná. Dojde-li k otěhotnění v době, kdy žena **Minisiston**[®] užívá, musí být užívání tohoto přípravku okamžitě přerušeno. Avšak předchozí užívání **Minisistonu**[®] není důvodem pro ukončení těhotenství.

Minisiston[®] nemá být užíván v době kojení. Je-li **Minisiston**[®] užíván v době laktace, je třeba vzít v úvahu, že produkce mléka může být snížena. Do mateřského mléka se vylučuje minimální množství účinných látek. Je-li to možné, mají se užívat nehormonální metody kontracepce do doby, nežli je dítě zcela odstaveno.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Žádný, přípravek je bezpečný.

4.8 Nežádoucí účinky

Obecné nežádoucí účinky

Užívání hormonálních kontraceptiv je spojeno se zvýšeným rizikem vzniku žilních a arteriálních tromboembolických chorob, např. žilní trombózy, plicní embolie, mozkové příhody, infarktu myokardu. Toto riziko může být ještě zvýšeno dalšími faktory, jako je kouření, vysoký krevní tlak, poruchy koagulace nebo poruchy metabolismu lipidů, značná nadváha, křečové žíly, dřívější záněty žil a trombóza (viz 4.4 „Zvláštní upozornění a opatření pro použití“).

Další nežádoucí účinky, jež se mohou dostavit hlavně v průběhu několika prvních cyklů zahrnují: napětí v prsech, kolísání hmotnosti, depresivní nálada, změny libida, žaludeční nevolnost, nauzea, zvracení, bolesti hlavy (rovněž migrenózního typu).

Je možná také snížená snášenlivost kontaktních čoček.

Po dlouhodobém užívání může zvláště u žen s predispozicí dojít ke vzniku hnědých skvrn na tvářích (chloasma), které se zvýrazňují déletrvajícím sluněním. Ženy s predispozicí se mají vyhnout dlouhé expozici slunečnímu záření.

Poměrně často se mohou vyskytnout určité vaginální infekce například kvasinkové (kandidóza).

Může se objevit kožní vyrážka a erythema nodosum.

Nežádoucí účinky specifické pro menstruační cyklus

Krvácení mezi menstruacemi:

Nastane-li méně intenzivní intermenstruační krvácení během 21 dní trvajícího užívání **Minisiston**[®], pokračuje se obvykle dále v užívání tablet. Při výskytu intermenstruačního krvácení, které je intenzivnější a je podobné normálnímu menstruačnímu krvácení, je třeba se poradit s lékařem, protože takové krvácení může mít organické příčiny.

Totéž se týká případů, kdy dochází ke vzniku „špinění“ v nepravidelných intervalech v několika po sobě následujících cyklech nebo se objeví poprvé po dlouhodobém užívání **Minisiston**[®]. Takové intermenstruační krvácení může být často důsledkem interakce s jinými léčivými, která jsou užívána ve stejné době (srovnej 4.5 „Interakce s jinými léčivými a jiné formy vzájemného působení“).

Nedostavení se krvácení z odnětí:

Jestliže ve vzácných případech nenastane krvácení během intervalu bez tablet, je třeba poradit se s lékařem, který rozhodne o tom, zda bude **Minisiston**[®] užíván dále.

Poznámka :

Po ukončení nebo přerušení užívání **Minisistonu**[®] pohlavní žlázy obvykle brzy obnoví svoji plnou funkci, takže se žena stane opět fertillní. První cyklus bývá prodloužen asi o týden. Avšak nedejde-li k normalizaci cyklu během prvních dvou nebo tří měsíců, je třeba poradit se s lékařem.

Jestliže si žena nepřeje otěhotnět během této doby, jsou indikovány jiné kontracepční metody.

Obtíže v nadbřišku, játra a žlučové cesty

Při dlouhodobém užívání hormonálních kontracepčních přípravků je pozorován poněkud vyšší výskyt chorob žlučových cest. Názory týkající se možnosti tvorby žlučových kamenů při užívání léčiv obsahujících estrogen nejsou jednotné. Po užívání hormonů, které jsou rovněž obsaženy v tomto přípravku, byly vzácně pozorovány benigní změny na játrech, a mnohem vzácněji změny maligní (hepatická neoplasmata), které vedly v ojedinělých případech ke vzniku život ohrožujícího krvácení do dutiny břišní.

Lékař musí být informován o výskytu všech neobvyklých obtíží v oblasti nadbřišku, které samy nezmizí, protože může být nutné přerušit užívání přípravku.

Výskyt popsaných symptomů je velmi vzácně možný i v případě trombózy hepatických nebo mesenterických žil.

Vliv na biochemické hodnoty:

Některé biochemické parametry mohou být užíváním hormonálních kontraceptiv změněny. Například sedimentace krve může být zvýšená bez doprovodné nemoci. V laboratorních nálezech bylo pozorováno kromě jiného zvýšení koncentrací mědi a železa v séru stejně jako alkalické fosfatázy.

Vliv na tkáň mléčné žlázy:

Rakovina prsu náleží ke skupině nádorů, které jsou závislé na působení hormonů. Rizikové faktory pro vývoj rakoviny prsu, které jsou známy již delší dobu, zahrnují např. rodinnou dispozici, časnou menarche, pozdní menopauzu (po 52. roce věku), nuliparitu, nekojení, anovulační cykly a další. Některé z nich podněcují možnost působení hormonů při rozvoji rakoviny prsu. Pohlavní hormony mohou zvyšovat vnímavost k jiným faktorům, které podporují vývoj rakoviny. V biologii nádorů prsní žlázy mají zásadní úlohu hormonální receptory. Obzvláště estrogeny navozují variabilitu růstových faktorů (např. transforming growth factor alpha TGF - alfa). Estrogeny a progestageny mají vliv na růst nádorových buněk. Tyto vzájemné vztahy, mezi jiným, formují teoretický základ pro léčbu receptor - pozitivní formy postmenopauzální rakoviny prsu.

Epidemiologické studie zkoumající možnost existence vztahu mezi hormonálními kontraceptivy a rakovinou prsu naznačily, že výskyt rakoviny prsu u žen do středního věku je často spojen s dlouhotrvajícím užíváním a časným začátkem užívání orálních kontraceptiv. Toto je ovšem jen jeden z možných rizikových faktorů.

V ojedinělých případech byla pozorována sekrece z prsů a zvětšení prsů.

4.9 Předávkování

Příznaky intoxikace

Příznaky možného předávkování, například u dětí po požití několika tablet, mohou být nauzea a zvracení, ke kterým dochází po 12 až 24 hodinách, a které mohou trvat až několik dní. Ve většině případů se neočekávají vážnější následky.

Léčba intoxikace:

Jestliže došlo najednou k požití množství dražé do jednoho kalendářního balení, není třeba činit zvláštní opatření. Bylo-li požitó větší množství, doporučuje se provést základní úkony jako výplach žaludku a vyvolání zvracení, za předpokladu, že byla dražé požitá pouze před několika hodinami.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

farmakoterapeutická skupina: hormonální kontraceptivum (ATC kód G03AA07)

Ethinylestradiol

Ethinylestradiol je silný orální syntetický estrogen.

Podstatný pro kontracepční účinek je na dávce závislý inhibiční efekt ethinylestradiolu a levonorgestrelu na uvolňování folikulo-stimulačního hormonu (FSH) a luteinizačního hormonu (LH). Tím dochází k prevenci růstu folikulů a ovulace.

Stejně jako přirozeně se vyskytující estradiol, má ethinylestradiol proliferativní účinek na epitel ženských pohlavních orgánů. Stimuluje produkci cervikálního hlenu, redukuje jeho viskozitu a zlepšuje jeho průchodnost. Ethinylestradiol urychluje růst mlékovodů a potlačuje laktaci.

Dále ethinylestradiol urychluje průtok krve různými tkáněmi a stimuluje proliferaci epitelu močového ústrojí. Zvyšuje syntézu kolagenu v kůži a retenci extracelulární tekutiny.

Inhibuje odbourávání kostí podmíněné deficitem estrogenu. Ethinylestradiol ovlivňuje některé parametry lipidového a sacharidového metabolismu, hemostázu, renin-angiotensin-aldosteronový systém a vážící proteiny séra.

Levonorgestrel

Levonorgestrel, biologicky aktivní d-konfigurace norgestrelu, má velmi silný progestagenní účinek.

Nejdůležitějším progestagenním působením je sekreční transformace endometria. Transformační dávka u ženy po ovariektomii s adekvátní estrogenovou předlěčbou je odhadována na 5 až 6 mg. Levonorgestrel inhibuje sekreci gonadotropinů z předního laloku hypofýzy. Dávka pro inhibici ovulace se pohybuje kolem 0,06 mg denně.

Vedle svého působení progestagenního má levonorgestrel relativně silné anti-estrogenní a mírné androgenní vlastnosti, které se projevují u hlodavců virilizací samičích plodů. Slabý androgenní účinek u lidských jedinců může být vysvětlen vazbou levonorgestrelu na pohlavní hormony vážící globulin (SHBG). V tomto procesu je vytěsněna část testosteronu vázaného na protein, což způsobí nárůst koncentrace volného, biologicky aktivního testosteronu v séru. Klinicky se jen zřídka objeví částečný androgenní účinek. Nelze však vyloučit mírné známky androgenizace (například akné, prohloubení hlasu) u pacientek, které jsou zvláště citlivé na androgeny.

Anti-estrogenicita spočívá v jasné redukci průchodnosti cervikálního hlenu a ve vymizení arborizace.

Stejně jako progesteron, má i levonorgestrel termogenetický účinek.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Ethinylestradiol

Po orálním podání je ethinylestradiol rychle absorbován v tenkém střevě a je z 50 až 60 % metabolizován ve střevní stěně a v játrech, hlavně na sulfátové metabolity (efekt prvního průchodu). Proto je biologická dostupnost ethinylestradiolu pouze 40 až 45 procent.

Maximální koncentrace v plasmě je dosaženo během prvních dvou hodin po orálním podání. Poločasy v distribuční fázi dosahují hodnot od 0,5 do 2,5 hodiny a ve fázi eliminační pak od 10 do 27 hodin.

Malé procento přestupuje do mateřského mléka.

Ethinylestradiol je s vysokou afinitou vázán na receptory různých cílových orgánů, např. hypofýzy a dělohy.

Pouhých 1 až 2 procenta ethinyestradiolu je přítomno v plasmě ve volné formě, zatímco 96 až 98 % je vázáno nespecificky na albumin.

Biotransformace ethinylestradiolu se uskutečňuje hlavně jako hydroxylační reakce s následným slučováním s kyselinou glukuronovou a/nebo sírovou. Až 60% metabolitů se vylučuje ledvinami. Přibližně 30 % je vylučováno stolicí.

Levonorgestrel:

Po orálním podání je levonorgestrel kompletně biologicky dostupný. Je rychle absorbován. Maximální sérové koncentrace je dosaženo za 1 - 2 hodiny po požití. Nebyl zjištěn efekt prvního průchodu. Poločas v distribuční fázi je 2 hodiny a v eliminační fázi 10 - 24 hodin. Hodnoty plasmatické clearance jsou 106 ml/h/kg.

Malé množství levonorgestrelu přechází do mateřského mléka.

V plasmě je levonorgestrel z 93 - 95% vázán na bílkoviny, především na SHBG. Současné užití ethinylestradiolu má za následek zvýšení biosyntézy SHBG a tudíž jeho vazebné kapacity.

Levonorgestrel je vylučován z velké části jako redukované a (nebo) hydroxylované metabolity, převážně konjugací s kyselinou glukuronovou nebo sírovou. Eliminace se děje stejnou měrou ledvinami a stolicí.

5.3 Preklinické údaje vztahujících se k bezpečnosti

Akutní toxicita:

Akutní toxicita estrogenů a progestagenů je velmi nízká.

Ethinylestradiol po orálním podání krysám, myším a psům v dávce více než 1 g / kg tělesné hmotnosti je tolerován bez známek poškození.

Po orální, subkutánní a intraperitoneální aplikaci levonorgestrelu krysám a myším byly určeny hodnoty LD₅₀ větší než 4g / kg tělesné hmotnosti.

Chronická toxicita:

Studie toxicity zahrnující podávání ethinylestradiolu a jiných estrogenů vedly k mnohým nálezům jako například zvýšená úmrtnost, hematologická onemocnění, snížení hmotnosti pohlavních žláz, tumory hypofýzy.

Po dlouhodobé léčbě (80 týdnů) ethinylestradiolem v dávce 5μg / kg tělesné hmotnosti byly popsány u myši hyperplazie Kupfferových buněk a buněk epitelu žlučových a dále regresivní změny v nadledvinách. U krys po dlouhodobé léčbě (2 roky) ethinylestradiolem od dávky 8μg / kg tělesné hmotnosti byly popsány zvýšení hmotnosti jater, difúzní hyperplazie jaterních buněk, proliferace mléčné žlázy, alopecie, snížení tělesné hmotnosti. Od dávky 50 μg / kg tělesné hmotnosti byly popsány změny v hematologických hodnotách a katarakta.

Po orální aplikaci progestagenů jako levonorgestrel vzrůstá hladina krevního cukru, snižuje se glukózová tolerance, při pokusech na zvířatech (zvláště na psech) byla popsána inzulinová rezistence až rozvoj diabetu. U laboratorních zvířat, která dostávala levonorgestrel a jiné gestageny, bylo navíc popsáno snížení sérového cholesterolu a triglyceridů.

Mutagení a tumorigenní potenciál

Předchozí in vivo a in vitro prováděné studie nepotvrdily žádné mutagení vlastnosti ethinylestradiolu ani levonorgestrelu.

Ethinylestradiol může u myši zvýšit výskyt benigních tumorů hypofýzy, maligních tumorů mammy stejně jako maligních tumorů uteru a cervixu a u krys zvýšit výskyt tumorů jater a u krysích samic četnost tumorů mammy. U křečků indukuje ethinylestradiol tumory ledvin v menším rozsahu než jiné přirozené nebo syntetické estrogény.

Po orálním podání d, l-norgestrelu laboratorním zvířatům, byl u krys pozorován mírně zvýšený výskyt tumorů hypofýzy, a u krysích samců byl vyšší výskyt jaterních tumorů. Pro 19-nortestosterony jako je například i levonorgestrel byl in vitro prokázán estrogenový receptor zprostředkující stimulaci proliferativního růstu lidských buněk rakoviny prsu.

U lidí má užívání hormonálních estrogen-progestagen kombinovaných přípravků rozdílný vliv na vývoj tumorů. Podle nejnovějších poznatků zatímco incidence rakoviny ovarií, endometria a benigních tumorů prsu u uživatelky kontracepce klesá, jsou uživatelky vystaveny vyššímu riziku výskytu benigních i maligních tumorů jater, které jsou jinak velmi

vzácné. Je pravděpodobně zvýšené riziko výskytu adenokarcinomu a dysplázie děložního čípku. Podle výsledků epidemiologických studií mají ženy, které užívají hormonální kontracepci, a ženy, které ji užívaly dříve (do 10 let od ukončení užívání), mírně zvýšené riziko karcinomu prsu, i když není zcela jasné, zda je toto zvýšení způsobeno časnou diagnostikou karcinomů nebo biologickým působením hormonů kontraceptiv.

Reprodukční toxicita

U laboratorních zvířat mají estrogeny embryotoxický a embryoletální efekt a vedou ke zvýšené četnosti abortů. Embryoletální efekt ethinylestradiolu je závislý na dávce.

Ethinylestradiol prochází placentární bariérou a dostává se do plodu.

U novorozených myších samců byly nalezeny v gonádách tumory z Leydigových buněk.

U opic makak rhesus ovlivňuje ethinylestradiol transport vajíček.

Předchozí zkušenosti s užíváním ethinylestradiolu u žen v těhotenství neprokázaly žádné malformace nebo jiné poškození. Vyšší dávky ethinylestradiolu mohou způsobit ztrátu ještě neimplantovaného embrya během prvního týdne po koncepci.

U krysu po s.c. podávání dávek od 0,03 do 10 mg d,1-norgestrelu od 15. nebo 17. do 20. dne březosti mělo za následek prodloužení anogenitální vzdálenosti u samičích plodů závislosti na podané dávce. Po s.c. aplikaci levonorgestrelu od dávek 0,4 mg/ kg tělesné hmotnosti výše byly pozorovány známky virilizace u plodů krysu samičího pohlaví. Virilizační účinek 19-nortestosteronů jako je norgestrel a norethisteron je dán jejich částečným androgenním působením. Byly popsány případy ženského pseudohermafroditismu po podávání progestagenů ženám během těhotenství. Po užívání pohlavních steroidů se však neočekává teratogenní účinek na žádné jiné orgány.

Po orální aplikaci levonorgestrelu byla pozorována zvýšená fetální resorpce u krysu od dávek 25mg/ kg tělesné hmotnosti výše, u myši od 0,1mg / kg tělesné hmotnosti výše. Fertilita byla také omezená. Dávky do 60 µg /kg tělesné hmotnosti neměly žádný vliv na četnost resorpce, krvácení, vývoj a reprodukci první i druhé generace. U kojících žen se vylučuje malé množství levonorgestrelu do mateřského mléka.

Ve studiích s kombinovanými levonorgestrel - ethinylestradiolovými přípravky nebyl popsán žádný embryotoxický nebo teratogenní účinek po perorální aplikaci až 80 µg / kg tělesné hmotnosti krysám a až 40 µg / kg tělesné hmotnosti králíkům.

6. FARMACEUTICKÉ VLASTNOSTI

6.1. Seznam pomocných látek:

Jádro tablety:

Monohydrát laktosy, bramborový škrob, maltodextrin, magnesium-stearát

Obalová vrstva:

Sacharosa, lehký uhličitan vápenatý, tekutá glukosa, makrogol 35 000, povidon 25, karnaubský vosk, oxid titaničitý (E171), žlutý oxid železitý (E172)

6.2. Inkompatibilita

Není známa.

6.3 Doba použitelnosti

5 roků.

6.4 Zvláštní podmínky pro uchovávání

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Průhledný PVC/Al blistr, krabička

velikost balení: 21 obalených tablet (balení pro jeden cyklus)
3 x 21 obalených tablet (3 x balení pro jeden cyklus)

6.6. Návod k použití přípravku a zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

JENAPHARM GmbH & Co. KG
Otto-Schott-Str. 15
D-07745 Jena
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

17 / 942 / 94 - C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

1.9.1994 / 5.3.2008

10. DATUM REVIZE TEXTU

12.8.2009