

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Bonadea 2 mg/0,03 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 2 mg dienogestu a 0,03 mg ethinylestradiolu.
Pomocné látky se známým účinkem: Jedna potahovaná tableta obsahuje 54,3 mg laktózy (jako monohydrát).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Kulaté bílé lesklé potahované tablety o průměru přibližně 6,2 mm a tloušťce 2,8 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Perorální kontracepce.

Léčba středně závažné formy akné, pokud selhala odpovídající lokální léčba, nebo léčba perorálně podávanými antibiotiky u žen, které si zvolily užívání perorální antikoncepce.

Rozhodnutí předepsat přípravek Bonadea má být provedeno po zvážení rizikových faktorů ženy, zvláště rizikových faktorů pro žilní tromboembolismus (VTE), a toho, jaké je riziko VTE u přípravku Bonadea v porovnání s dalšími přípravky kombinované hormonální antikoncepce CHC (viz body 4.3 a 4.4).

4.2 Dávkování a způsob podání

Při správném užívání kombinovaných perorálních kontraceptiv se jejich selhání projevuje okolo 1 % ročně. V případech, kdy dojde k zapomenutí užití tablety nebo se tablety užívají nesprávně, četnost selhání se může zvýšit.

Dávkování

Jak užívat přípravek Bonadea

Tablety se užívají ve vyznačeném pořadí, každý den přibližně ve stejnou dobu. Podle potřeby se zapíjejí tekutinou. Během 21 po sobě následujících dnů se užívá jedna tableta denně. Užívání z nového blistru 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 blistru.

Ke zjevnému zlepšení akné obvykle dochází po nejméně třech měsících léčby; po šesti měsících léčby byla uváděna další úprava stavu. Za 3–6 měsíců od zahájení léčby je třeba ženy vyšetřit. Vyšetření je pak nutné v pravidelných intervalech opakovat, aby se ověřilo, zda je pokračování léčby stále potřebné.

Vhodné je dlouhodobé užívání při respektování zásad platných pro indikaci kontracepce.

Jak zahájit užívání přípravku Bonadea

- *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.

- *Přechod z jiného kombinovaného hormonálního kontraceptiva (kombinované perorální kontraceptivum/COC), vaginálního kroužku nebo transdermální náplasti*

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

- *Přechod z kontracepční metody obsahující pouze progesteron (minipilulka, injekce, implantát) nebo nitroděložního systému uvolňujícího progesteron (IUS)*

Žena může být převedena z minipilulky kdykoliv (z implantátu nebo IUS v den jeho vyjmutí, z injekcí v den, kdy 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 potřeba 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.

Postup při vynechání tablety

Pokud užijete tabletu později 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 pravidly:

- 1) Užívání tablet nesmí být nikdy přerušeno na dobu delší než 7 dnů.
- 2) K dosažení odpovídající suprese hypotalamo-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, např. kondom. Pokud došlo v předchozích 7 dnech k pohlavnímu styku, je třeba uvážit možnost těhotenství. Čím více tablet bylo

vynecháno a čím blíže byly tyto tablety k pravidelnému intervalu bez užívání, tím větší je riziko těhotenství.

- 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 navíc použít další kontracepční opatření po dobu 7 dnů.

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

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 obtíží

V případě závažnějších gastrointestinálních obtíží (např. zvracení nebo těžký průjem) 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. Nechce-li žena měnit obvyklé schéma užívání tablet, musí užít zvláštní tabletu(y) z jiného blistru.

Jak posunout nebo oddálit krvácení

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

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 bude riziko, že nedojde ke krvácení z vysazení, ale že bude docházet během užívání z následujícího blistru k intermenstruačnímu krvácení a špinění (podobně jako při oddálení periody).

Další informace o zvláštních skupinách uživatelék

Pediatrická populace

Přípravek Bonadea je indikován pro použití pouze po menarche.

Starší ženy

Neuplatňuje se. Přípravek Bonadea není indikován po menopauze.

Ženy s poruchou funkce jater

Přípravek Bonadea je kontraindikován u žen se závažným poškozením jater. Viz také bod 4.3.

Ženy s poruchou funkce ledvin

Použití přípravku Bonadea nebylo studováno u žen s poruchou funkce ledvin. Dostupné údaje nenaznačují nutnost úpravy dávkování u této skupiny žen.

Způsob podání

Perorální podání.

4.3 Kontraindikace

Kombinovaná hormonální antikoncepce (CHC) se nemá užívat u následujících stavů.

Pokud se některý z těchto stavů objeví poprvé v průběhu užívání kombinované perorální antikoncepce, užívání přípravku je třeba okamžitě ukončit.

- Přítomnost nebo riziko žilního tromboembolismu (VTE)
 - Žilní tromboembolismus – současný žilní tromboembolismus (léčený pomocí antikoagulancií), nebo anamnéza VTE (např. hluboká žilní trombóza (DVT) nebo plicní embolie (PE)).
 - Známá dědičná nebo získaná predispozice pro žilní tromboembolismus, jako je rezistence na APC, (včetně faktoru V Leiden), deficit antitrombinu-III, deficit proteinu C, deficit proteinu S.
 - Velký chirurgický zákrok s déletrvající imobilizací (viz bod 4.4).
 - Vysoké riziko žilního tromboembolismu v důsledku přítomnosti více rizikových faktorů (viz bod 4.4).

- Přítomnost nebo riziko arteriálního tromboembolismu (ATE)
 - Arteriální tromboembolismus – současný arteriální tromboembolismus, anamnéza arteriálního tromboembolismu (např. infarkt myokardu) nebo prodromální stav (např. angina pectoris).
 - Cerebrovaskulární onemocnění – současná cévní mozková příhoda, anamnéza cévní mozkové příhody nebo prodromálního stavu (např. tranzitorní ischemická ataka, TIA).
 - Známá hereditární nebo získaná predispozice k arteriálnímu tromboembolismu, jako je hyperhomocysteinémie a antifosfolipidové protilátky (antikardiolipinové protilátky, lupus antikoagulans).
 - Anamnéza migrény s fokálními neurologickými příznaky.
 - Vysoké riziko arteriálního tromboembolismu v důsledku vícečetných rizikových faktorů (viz bod 4.4) nebo přítomnost jednoho závažného rizikového faktoru, jako je:
 - diabetes mellitus s cévními příznaky,
 - závažná hypertenze,
 - závažná dyslipoproteinémie.

- 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).
- Diagnóza nebo podezření na přítomnost steroid-dependentních malignit (tumory pohlavních orgánů nebo prsů).
- Vaginální krvácení neznámého původu.
- Těhotenství nebo podezření na něj.
- Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Přípravek Bonadea je kontraindikován při současném užívání léčivých přípravků obsahujících ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir, léčivých přípravků obsahujících glekaprevir/pibrentasvir nebo sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Upozornění

Pokud jsou přítomna jakákoli onemocnění nebo rizikové faktory uvedené níže, má být vhodnost přípravku Bonadea s ženou prodiskutována. V případě zhoršení nebo prvního výskytu jakéhokoli z těchto stavů nebo rizikových faktorů má být ženě doporučeno, aby kontaktovala svého lékaře, který stanoví, zda má užívání přípravku Bonadea ukončit.

Cirkulační poruchy

Riziko žilního tromboembolismu (VTE)

Užívání jakékoli kombinované hormonální antikoncepce (CHC) zvyšuje riziko žilního tromboembolismu (VTE) ve srovnání s jejím neužíváním. Přípravky, které obsahují levonogestrel, norgestimát nebo norethisteron, jsou spojovány s nejnižším rizikem VTE. Jiné přípravky, jako například přípravek Bonadea, mohou mít vyšší hladinu rizika až 1,6krát. Rozhodnutí používat jakýkoli přípravek jiný než ten, který má nejnižší riziko VTE, má být učiněno po diskuzi se ženou, aby se zajistilo, že rozumí riziku VTE u přípravků kombinované hormonální antikoncepce, rozumí, jak její současné rizikové faktory toto riziko ovlivňují a že riziko VTE je nejvyšší v prvním roce užívání přípravku. Existují také některé důkazy, že riziko je zvýšené, když je CHC opětovně zahájena po pauze v užívání trávající 4 týdny nebo déle.

U žen, které neužívají CHC a nejsou těhotné, se asi u 2 z 10 000 vyvine VTE v průběhu jednoho roku. U každé jednotlivé ženy však může být riziko daleko vyšší v závislosti na jejich základních rizikových faktorech (viz níže).

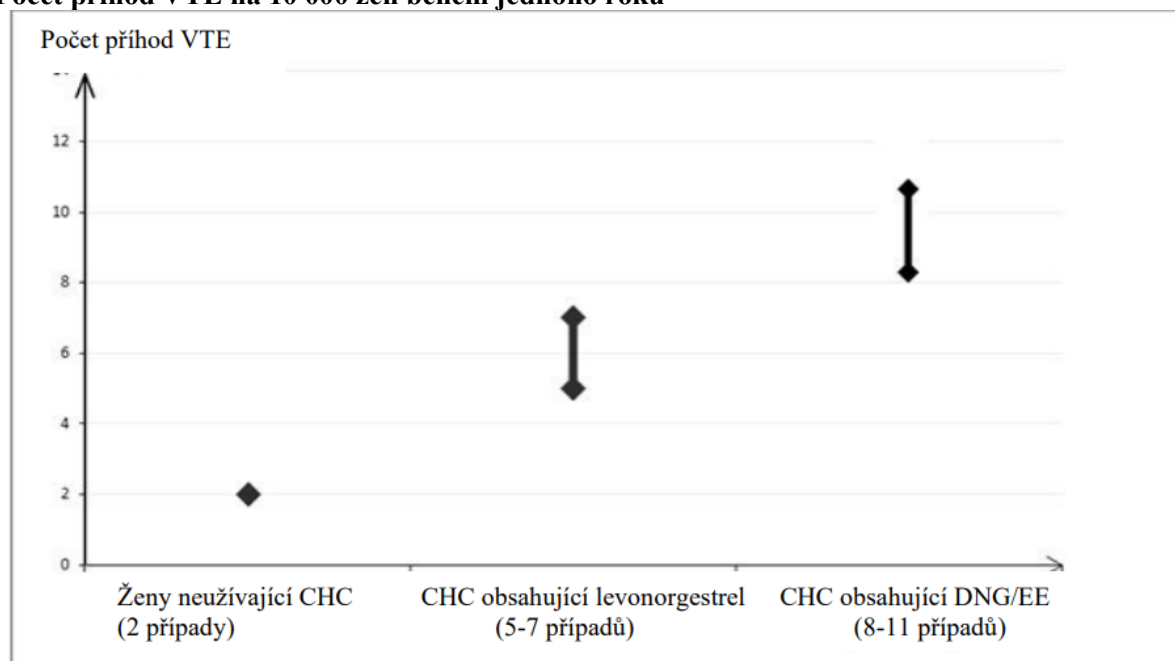
Epidemiologické studie u žen, které užívají nízkou dávku kombinované perorální antikoncepce (< 50 µg ethinylestradiolu) ukázaly, že z 10 000 žen se přibližně u 6 až 12 vyvine VTE během jednoho roku.

Odhaduje se, že z 10 000 žen, které užívají nízkodávkované CHC obsahující levonorgestrel, se asi u 6¹ vyvine VTE během jednoho roku.

Odhaduje se², že z 10 000 žen, které používají CHC obsahující dienogest a ethinylestradiol, se asi u 8 až 11 žen vyvine VTE během jednoho roku.

Tento počet VTE za rok je menší, než počet očekávaný u žen během těhotenství nebo v poporodním období. VTE může být fatální v 1–2 % případů.

Počet příhod VTE na 10 000 žen během jednoho roku



¹ Střední bod rozmezí 5-7 na 10 000 WY (žen-roků) na základě relativního rizika pro CHC obsahující levonorgestrel oproti jejímu nepoužívání přibližně 2,3 až 3,6.

² Údaje z meta-analýzy odhadují, že riziko VTE u uživatelů přípravku Bonadea je mírně zvýšené ve srovnání s rizikem u uživatelů COC obsahující levonorgestrel (poměr rizik byl 1,57 s rizikem v rozmezí od 1,07 do 2,30).

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

Rizikové faktory VTE

Riziko žilních tromboembolických komplikací u uživatelůk CHC se může podstatně zvyšovat u ženy, která má další rizikové faktory, zvláště pokud je přítomno více rizikových faktorů (viz tabulka 1). Přípravek Bonadea je kontraindikován, pokud má žena více rizikových faktorů, které pro ni představují vysoké riziko žilní trombózy (viz bod 4.3). Pokud má žena více než jeden rizikový faktor, je možné, že zvýšení rizika je vyšší než součet jednotlivých faktorů – v tom případě má být zváženo její celkové riziko VTE. Pokud je poměr přínosů a rizik považován za negativní, nemá být CHC předepisována (viz bod 4.3).

Tabulka 1 Rizikové faktory VTE

Rizikový faktor	Poznámka
Obezita (Index tělesné hmotnosti nad 30 kg/m ²)	Při zvýšení BMI se riziko významně zvyšuje. Zvláště důležité je zvážit, zda jsou také přítomny další rizikové faktory.
Prodloužená imobilizace, velký chirurgický zákrok, jakýkoli chirurgický zákrok na nohách a pánvi, neurochirurgický zákrok nebo větší trauma.	V těchto situacích je doporučeno ukončit užívání pilulky (v případě plánovaného chirurgického výkonu minimálně 4 týdny předem) a nezačínat užívání/používání do dvou týdnů po kompletní remobilizaci. Má se použít další antikoncepční metoda pro zabránění nechtěnému těhotenství. Antitrombotická léčba má být zvážena, pokud přípravek Bonadea nebyl předem vysazen.
Poznámka: dočasná imobilizace, včetně cestování letadlem > 4 hodiny, může být také rizikovým faktorem VTE, zvláště u žen s dalšími rizikovými faktory.	
Pozitivní rodinná anamnéza (žilní tromboembolismus kdykoli u sourozence nebo rodiče, zvláště v relativně nízkém věku, např. do 50 let věku).	Pokud je suspektní hereditární predispozice, má být žena před rozhodnutím o užívání jakékoli CHC odeslána k odborníkovi na konzultaci.
Další onemocnění související s VTE	Zhoubné onemocnění, systémový lupus erytematodes, hemolyticko-uremický syndrom, chronické zánětlivé onemocnění střev (Crohnova choroba nebo ulcerózní kolitida) a srpkovitá anemie.
Vyšší věk	Zvláště nad 35 let

Není žádná shoda o možné roli varixů a povrchové tromboflebitidy v nástupu nebo progresi žilní trombózy.

Zvýšené riziko tromboembolismu v těhotenství, a zvláště během šestinedělí, musí být zváženo (pro informaci o „Fertilita, těhotenství a kojení“ viz bod 4.6).

Příznaky VTE (hluboká žilní trombóza a plicní embolie)

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

Příznaky hluboké žilní trombózy (DVT) mohou zahrnovat:

- jednostranný otok nohy a/nebo chodidla nebo podél žíly v noze;
- bolest nebo citlivost v noze, která může být pocíťována pouze vstoje nebo při chůzi;
- zvýšenou teplotu postižené nohy, zarudnutí nebo změnu barvy kůže nohy.

Příznaky plicní embolie (PE) mohou zahrnovat:

- náhlý nástup nevysvětlitelné dušnosti nebo rychlého dýchání;
- náhlý kašel, který může být spojený s hemoptýzou;
- ostrou bolest na hrudi;
- těžké točení hlavy nebo závrať;
- rychlý nebo nepravidelný srdeční tep.

Některé z těchto příznaků (např. „dušnost“, „kašel“) nejsou specifické a mohou být nesprávně interpretovány jako častější nebo méně závažné příhody (např. infekce dýchacího traktu). Dalšími známkami cévní okluze mohou být: náhlá bolest, otok a světle modré zbarvení končetin. Pokud nastane okluze v oku, mohou se příznaky pohybovat od nebolestivého rozmazaného vidění, které může přejít až do ztráty zraku. Někdy může nastat ztráta zraku téměř okamžitě.

Riziko arteriálního tromboembolismu (ATE)

Epidemiologické studie spojovaly používání CHC se zvýšeným rizikem arteriálního tromboembolismu (infarkt myokardu) nebo cerebrovaskulární příhody (např. tranzitorní ischemická ataka, cévní mozková příhoda). Arteriální tromboembolické příhody mohou být fatální.

Rizikové faktory ATE

Riziko arteriálních tromboembolických komplikací nebo cerebrovaskulární příhody u uživatelů CHC se zvyšuje u žen s rizikovými faktory (viz tabulka 2). Přípravek Bonadea je kontraindikován, pokud má žena jeden závažný rizikový faktor nebo více rizikových faktorů ATE, které pro ni představují riziko arteriální trombózy (viz bod 4.3). Pokud má žena více než jeden rizikový faktor, je možné, že zvýšení rizika je vyšší než součet jednotlivých faktorů – v tomto případě má být zváženo její celkové riziko. Pokud je poměr přínosů a rizik považován za negativní, nemá být CHC předepisována (viz bod 4.3).

Tabulka 2 Rizikové faktory ATE

Rizikový faktor	Poznámka
Vyšší věk	Zvláště nad 35 let
Kouření	Ženě má být doporučeno, aby nekouřila, pokud chce užívat CHC. Ženám ve věku nad 35 let, které dále kouří, má být důrazně doporučeno, aby používaly jinou metodu antikoncepce.
Hypertenze	
Obezita (index tělesné hmotnosti nad 30 kg/m ²)	Při zvýšeném BMI se významně zvyšuje riziko. Zvláště důležité u žen s dalšími rizikovými faktory.
Pozitivní rodinná anamnéza (arteriální tromboembolismus kdykoli u sourozence nebo rodiče, zvláště v relativně nízkém věku, např. do 50 let věku)	Pokud je suspektní hereditární predispozice, má být žena odeslána k odborníkovi na konzultaci před rozhodnutím o používání jakékoli CHC.
Migréna	Zvýšení frekvence nebo závažnosti migrény během užívání CHC (což může být prodromální známka cévní mozkové příhody) může být důvodem okamžitého ukončení léčby.
Další onemocnění související s nežádoucími cévními příhodami	Diabetes mellitus, hyperhomocysteinemie, chlopenní srdeční vada a fibrilace síní, dyslipoproteinemie a systémový lupus erythematosus.

Příznaky ATE

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

Příznaky cévní mozkové příhody mohou zahrnovat:

- náhlou necitlivost nebo slabost obličeje, paže nebo nohy, zvláště na jedné straně těla;
- náhlé potíže s chůzí, závratě, ztrátu rovnováhy nebo koordinace;
- náhlou zmatenost, problémy s řečí nebo porozuměním;
- náhlé potíže se zrakem na jednom nebo obou očích;
- náhlou, závažnou nebo prodlouženou bolest hlavy neznámé příčiny;
- ztrátu vědomí nebo omdlení s nebo bez záchvatu.

Dočasné příznaky naznačující, že se jedná o tranzitorní ischemickou ataku (TIA).

Příznaky infarktu myokardu (IM) mohou zahrnovat:

- bolest, nepříjemný pocit, tlak, těžkost, pocit stlačení nebo plnosti na hrudi, v paži nebo pod hrudní kostí;
- nepříjemný pocit vyzařující do zad, čelisti, hrdla, paže, žaludku;
- pocit plnosti, poruchu trávení nebo dušení;
- pocení, nauzeu, zvracení nebo závratě;
- extrémní slabost, úzkost nebo dušnost;
- rychlý nebo nepravidelný srdeční tep.

Nádory

Nejvýznamnějším rizikovým faktorem pro karcinom děložního hrdla je přetrvávající infekce HPV (human papilloma virus). V některých epidemiologických studiích bylo naznačeno, že dlouhodobé užívání kombinovaných perorálních kontraceptiv (COC) může dále přispívat k tomuto zvýšenému riziku. Dosud však stále pokračují spory o tom, do jaké míry lze tento výsledek vztahovat k dalším zjištěným faktorům, např. 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 uživatelék COC je malé ve vztahu k celkovému riziku karcinomu prsu. Tyto studie neposkytují důkaz kauzality. Příčinou pozorovaného zvýšení rizika karcinomu prsu u uživatelék COC může být častější diagnóza, biologický účinek COC nebo kombinace obojího. Karcinom prsu diagnostikovaný u současných nebo minulých uživatelék bývá klinicky méně pokročilý než u žen, které COC nikdy neužívaly.

V ojedinělých případech byly u uživatelék 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.

Maligní nádory mohou způsobit život ohrožující stav nebo končit fatálně.

Ostatní stavy

U žen, které trpí hypertriacylglycerolemií, nebo které mají tato onemocnění v rodinné anamnéze, může být v průběhu užívání kombinovaných perorálních 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 perorální 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.

Exogenní estrogény mohou vyvolat nebo zhoršit příznaky dědičného a získaného angioedému.

Přerušeni užívání COC může být nevyhnutelné při akutních a chronických poruchách jaterních funkcí na dobu, než se markery jaterních funkcí vrátí k normálním hodnotám. Přerušeni užívání COC rovněž vyžaduje recidiva cholestatické žloutenky a pruritu spojeného s cholestázou, které se poprvé objevily, 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 nízkodávková COC (obsahujících < 0,05 mg ethinylestradiolu) je nutné měnit terapeutický režim pro diabetes. V každém případě však diabetičky užívající COC musí být pečlivě sledovány.

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

Depresivní nálada a deprese jsou dobře známé nežádoucí účinky užívání hormonální antikoncepce (viz bod 4.8). Deprese může být těžká a je známým rizikovým faktorem sebevražedného chování a sebevražd. Ženám je třeba doporučit, aby se v případě změny nálady a příznaků deprese obrátily na svého lékaře, a to včetně období krátce po zahájení léčby.

Někdy se může objevit chloasma gravidarum. Ženy, které mají dispozici ke vzniku chloasmat, se mají během užívání COC vyhnout slunění a expozici ultrafialového záření.

Lékařské vyšetření/konzultace

Před prvním užíváním nebo znovuzahájením užívání přípravku Bonadea má být získána kompletní anamnéza (včetně rodinné anamnézy) a musí být vyloučeno těhotenství. Má být změřen krevní tlak a má být provedeno tělesné vyšetření při zvažování kontraindikací (viz bod 4.3) a varování (viz bod 4.4). Je důležité, aby byla žena upozorněna na informace o žilní a arteriální trombóze, včetně rizika užívání přípravku Bonadea v porovnání s dalšími typy CHC, na příznaky VTE a ATE, známé rizikové faktory a co má dělat v případě suspektní trombózy.

Žena také má být informována, aby si pečlivě přečetla příbalovou informaci pro uživatelky a aby dodržovala uvedené instrukce. Frekvence a povaha vyšetření mají být založeny na stanovených postupech a upraveny podle individuálních potřeb ženy.

Ženy mají být informovány, že hormonální antikoncepce nechrání před HIV infekcí (AIDS) a dalšími sexuálně přenosnými chorobami.

K výraznějšímu zlepšení projevu akné dochází obvykle až po 3. cyklu.

Snížení účinnosti

Účinnost kombinovaných perorálních kontraceptiv může být snížena například při vynechání tablety (bod 4.2), v případech gastrointestinálních poruch (bod 4.2), nebo při současném užívání dalších léků (bod 4.5).

Snížení kontroly cyklu

Při užívání kteréhokoliv kombinovaného perorálního kontraceptiva (COC) se může objevit nepravidelné krvácení (špinění nebo intermenstruační krvácení) a to především během prvních měsíců užívání.

Z tohoto 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 také i kyretáž.

U některých žen nemusí dojít během intervalu bez užívání tablet ke krvácení z vysazení. Je-li COC užíváno podle pokynů popsanych 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.

Tento přípravek obsahuje monohydrát laktózy. Pacientky se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorbci glukózy a galaktózy, nemají tento přípravek užívat.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Poznámka: mají být prostudovány příbalové informace k současně užívané léčbě, aby byly zjištěny možné interakce.

Účinky jiných léčivých přípravků na přípravek Bonadea

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

Léčba

Indukci enzymu lze pozorovat již po několika dnech léčby. Maximální indukce enzymu je obvykle pozorována během několika týdnů. Po přerušení léčby může enzymová indukce přetrvávat po dobu přibližně 4 týdnů.

Krátkodobá léčba

Ženy léčené léčivými přípravky indukujícími enzymy mají dočasně používat bariérovou metodu kontracepce nebo jiný způsob kontracepce navíc k perorálnímu kombinovanému kontrceptivu (COC). Bariérová metoda musí být používána po celou dobu léčby souběžně podávaným přípravkem a následujících 28 dnů po jejím ukončení.

Pokud léčba zasáhne do období ukončení užívání tablet COC ze stávajícího blistru, pak by užívání z dalšího blistru COC mělo začít ihned po tom předchozím, a to bez obvyklého intervalu, při kterém se tablety neužívají.

Dlouhodobá léčba

V případě dlouhodobé léčby léčivými látkami indukujícími jaterní enzymy je ženě doporučeno používat jinou spolehlivou nehormonální metodu kontracepce.

Látky zvyšující clearance COC (snižující účinky COC vlivem enzymové indukce), např.:

Barbituráty, bosentan, karbamazepin, fenytoin, primidon, rifampicin a léky k léčbě HIV ritonavir, nevirapin a efavirenz, a pravděpodobně také felbamát, griseofulvin, oxkarbazepin, topiramát a přípravky obsahující třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*).

Látky s variabilními účinky na clearance COC

Při současném užívání společně s COC, mnoho inhibitorů HIV/HCV proteázy a nenukleosidových inhibitorů reverzní transkriptázy může zvyšovat nebo snižovat plazmatickou koncentraci estrogenu nebo progestinů. V některých případech mohou být tyto změny klinicky významné.

Látky, které snižují clearance COC (inhibitory enzymů)

Dienogest je substrátem cytochromu P450 (CYP) 3A4.

Při současném podávání silných a středních CYP3A4 inhibitorů, jako jsou azolová antimykotika (např. itrakonazol, vorikonazol, flukonazol), verapamil, makrolidy (např. klarithromycin, erythromycin), diltiazem a grapefruitová šťáva, může dojít ke zvýšení plazmatických koncentrací estrogenu, progestinu nebo obou.

Bylo zjištěno, že etorikoxib v dávkách od 60 mg/den do 120 mg/den, podávaný současně s kombinovanou hormonální antikoncepcí obsahující 0,035 mg ethinylestradiolu, způsobuje zvýšení plazmatických koncentrací ethinylestradiolu 1,4 až 1,6krát.

Účinky přípravku Bonadea na jiné léčivé přípravky

Perorální kontrceptiva mohou ovlivňovat metabolismus některých jiných léčivých látek. Tudíž jejich plazmatické a tkáňové koncentrace mohou být buď zvýšeny (např. cyklosporin), nebo sníženy (např. lamotrigin).

Na základě *in vitro* údajů je však inhibice CYP enzymů dienogestem v terapeutických dávkách nepravděpodobná.

In vitro je ethinylestradiol reverzibilní inhibitor CYP2C19, CYP1A1 a CYP1A2 a pevně vázaný inhibitor CYP3A4 / 5, CYP2C8 a CYP2J2. V klinických studiích podávání hormonálního kontraceptiva obsahujícího ethinylestradiol nevedlo k žádnému nebo jen mírnému vzestupu plazmatické koncentrace substrátů CYP3A4 (např. midazolamu) zatímco plazmatické koncentrace substrátů CYP1A2 se mohou zvýšit mírně (např. theofylin) nebo středně (např. melatonin a tizanidin).

Farmakodynamické interakce

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

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

Laboratorní vyšetření

Užívání kontracepčních steroidů může ovlivnit výsledky některých laboratorních testů, včetně biochemických jaterních parametrů, thyreoidálních, adrenálních a renálních funkcí, plasmatických hladin (vazebných) proteinů, např. kortikosteroidy vážícího globulinu a lipid/lipoproteinové frakce, parametry metabolismu uhlohydrátů a parametry koagulace a fibrinolýzy. Avšak změny obvykle zůstávají v rozmezí normálních laboratorních hodnot.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Přípravek Bonadea se nemá užívat během těhotenství. Pokud během užívání přípravku Bonadea dojde k těhotenství, další užívání musí být ukončeno. Rozsáhlé epidemiologické studie však nezaznamenaly zvýšené riziko vrozených vad u dětí narozených ženám užívajícím kombinovaná perorální kontraceptiva před otěhotněním, ani teratogenní vliv kombinovaných perorálních kontraceptiv nezáměrně užívaných v rané fázi těhotenství.

Zvýšené riziko VTE během poporodního období je třeba brát v úvahu při znovuzahájení užívání přípravku Bonadea (viz body 4.2 a 4.4).

Kojení

Laktace může být ovlivněna kombinovanými perorálními kontraceptivy, která mohou snižovat množství a měnit složení mateřského mléka. Z tohoto důvodu se užívání kombinovaných perorálních kontraceptiv obecně nedoporučuje, dokud matka dítě zcela neodstaví. Malé množství kontracepčních steroidů a/nebo jejich metabolitů může být vylučováno do mléka.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie sledující účinek na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly provedeny. U uživatelek přípravku Bonadea nebyl pozorován žádný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky při užívání přípravku Bonadea v indikacích perorální kontracepce nebo léčba středně závažných projevů akné u žen, které si současně přejí kontracepci, jsou bolesti břicha a bolest prsů. Tyto nežádoucí účinky se vyskytují u $\geq 1\%$ uživatelek.

Závažnými nežádoucími účinky jsou arteriální a venózní tromboembolismus.

Frekvence nežádoucích účinků hlášených v klinických studiích (N = 4942) s dienogest/ethinylestradiolem v obou indikacích jsou uvedené v tabulce níže. V každé skupině jsou nežádoucí účinky uvedené v pořadí s klesající závažností.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Následující tabulka shrnuje nežádoucí účinky dienogest/ethinylestradiolu rozdělené do skupin dle MedDRA terminologie spolu s frekvencemi jejich výskytu: časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$). Další nežádoucí účinky z postmarketingového sledování, u kterých nelze frekvenci určit, jsou uvedeny pod „není známo“.

Třídy orgánových systémů podle MedDRA	Frekvence	Nežádoucí účinek
Infekce a infestace	Méně časté	Vaginitida, vulvovaginitida, vaginální kandidóza nebo jiné mykotické vulvovaginální infekce
	Vzácné	Salpingo-ooroforitida, infekce močových cest, cystitida, mastitida, cervicitida, mykotické infekce, kandidóza, orální herpes, chřipka, bronchitida, sinusitida, infekce horních cest dýchacích, virové infekce
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)	Vzácné	Uterinní leiomyom, lipom prsů
Poruchy krve a lymfatického systému	Vzácné	Anemie
Poruchy imunitního systému	Vzácné	Hypersenzitivita
	Není známo	Exacerbace příznaků dědičného a získaného angioedému
Endokrinní poruchy	Vzácné	Virilismus
Poruchy metabolismu a výživy	Méně časté	Zvýšená chuť k jídlu
	Vzácné	Anorexie
Psychiatrické poruchy	Méně časté	Depresivní nálada
	Vzácné	Deprese, psychická porucha, nespavost, poruchy spánku, agresivita
	Není známo	Změny nálady, zvýšení libida, snížení libida
Poruchy nervového systému	Časté	Bolest hlavy
	Méně časté	Závratě, migréna
	Vzácné	Ischemická cévní mozková příhoda, cerebrovaskulární porucha, dystonie
Poruchy oka	Vzácné	Suché oči, podráždění očí, oscilopsie, poruchy zraku
	Není známo	Intolerance kontaktních čoček

Poruchy ucha a labyrintu	Vzácné	Náhlá ztráta sluchu, tinitus, vertigo, porucha sluchu
Srdeční poruchy	Vzácné	Kardiovaskulární poruchy, tachykardie ¹
Cévní poruchy	Méně časté	Hypertenze, hypotenze
	Vzácné	„Venózní a arteriální tromboembolické příhody“** tromboflebitida, diastolická hypertenze, porucha ortostatické cirkulační regulace, návaly horka, varikózní žíly, poruchy žil, bolest žil Žilní tromboembolismus (VTE) Arteriální tromboembolismus (ATE)
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Vzácné	Astma, hyperventilace
Gastrointestinální poruchy	Méně časté	Bolesti břicha ² , nauzea, zvracení, průjem
	Vzácné	Gastritida, enteritida, dyspepsie
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Méně časté	Akné, alopecie, vyrážka ³ , svědění ⁴
	Vzácné	Alergická dermatitida, atopická dermatitida/neurodermatitida, ekzém, psoriáza, hyperhidróza, chloasma, poruchy pigmentace/hyperpigmentace, seborea, tvorba lupů, hirsutismus, poruchy kůže, kožní reakce, kůže podobná pomerančové kůře, pavoučkové névy
	Není známo	Kopřivka, erythema nodosum, erythema multiforme
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Vzácné	Bolest zad, muskuloskeletální diskomfort, myalgie, bolest v končetinách
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Časté	Bolest prsů ⁵
	Méně časté	Abnormální krvácení z vysazení ⁶ , intermenstruační krvácení ⁷ , zvětšení prsů ⁸ , otok prsů, dysmenorea, genitální/vaginální výtok, ovariální cysty, bolest v pánvi
	Vzácné	Cervikální dysplazie, cysty děložních adnex, bolest adnex, cysty v prsech, fibrocystóza prsů, dyspareunie, galaktorea, menstruační poruchy
	Není známo	Výtok z prsů
Vrozené, familiární a genetické vady	Vzácné	Manifestace asymptomatické přídavné prsní žlázy

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Méně časté	Únava ⁹
	Vzácné	Bolest na hrudi, periferní edémy, onemocnění podobné chřipce, zánět, horečka, podrážděnost
	Není známo	Retence tekutin
Vyšetření	Méně časté	Změny tělesné hmotnosti ¹⁰
	Vzácné	Zvýšená hladina triacylglycerolů, hypercholesterolemie

¹ včetně zrychlené srdeční frekvence

² včetně bolestí horní a dolní části břicha, břišního diskomfortu/distenze

³ včetně makulární vyrážky

⁴ včetně generalizovaného pruritu

⁵ včetně diskomfortu a napětí prsů

⁶ včetně menoragie, hypomenorey, oligomenorey a amenorey

⁷ sestávající z vaginální hemoragie a metroragie

⁸ včetně překrvení a otoku prsů

⁹ včetně astenie a malátnosti

¹⁰ včetně zvýšení, snížení a kolísání tělesné hmotnosti

*Frekvence odhadovaná na základě epidemiologických studií zahrnujících skupinu kombinovaných kontraceptiv.

„Venózní a arteriální tromboembolické příhody“ shrnují tyto lékařské jednotky:

Periferní hluboká venózní okluze, trombóza a embolie/plicní vaskulární okluze, trombóza, embolie a infarkt/infarkt myokardu/mozkový infarkt a cévní příhoda nespecifikovaná jako krvácivá

Popis vybraných nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky s velmi nízkou frekvencí výskytu nebo opožděným nástupem symptomů, které mají vztah ke skupině kombinovaných perorálních kontraceptiv, jsou uvedeny níže (viz také body 4.3 a 4.4).

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

Tumory

- U uživatelů perorální kombinované kontracepce je velmi mírně zvýšena frekvence výskytu rakoviny prsu. Protože rakovina prsu je vzácná u žen pod 40 let věku, počet případů navíc je malý ve vztahu k celkovému riziku rakoviny prsu. Kauzální vztah ke kombinovaným perorálním kontraceptivům není znám;
- Tumory jater (benigní a maligní).

Ostatní stavy

- Ženy s hypertriacylglycerolemií (zvýšené riziko pankreatitidy během užívání COC);
- Hypertenze;
- Výskyt nebo zhoršení stavů, kde spojitost s COC není jasná: žloutenka a/nebo pruritus související s cholestázou, tvorba žlučových kamenů, porfyrie, systémový lupus erythematoses, hemolyticko-uremický syndrom, Sydenhamova chorea, herpes gestationis, ztráta sluchu způsobená otosklerózou;
- Poruchy funkce jater;
- Změny glukózové tolerance nebo periferní inzulínové rezistence;
- Crohnova choroba, ulcerózní kolitida;
- Chloasma.

Interakce

Interakce jiných léčivých látek (enzymových induktorů) s perorálními kontraceptivy mohou vést ke krvácení z průniku a/nebo k selhání kontracepce (viz bod 4.5).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře sukl.gov.cz/nezadouciucinky

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 49/48
100 00 Praha 10
e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

Nejsou žádné zprávy o vážných škodlivých účincích z předávkování. Vyskytnout se mohou tyto příznaky: nauzea, zvracení a krvácení z vysazení. Krvácení z vysazení se může objevit i u mladých dívek, které ještě nemají menstruaci, a které náhodně užily tento přípravek. Neexistují žádná antidota a další léčba má být symptomatická.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Pohlavní hormony a modulátory genitálního systému; progestiny a estrogeny – fixní kombinace
ATC kód: G03AA16

Kontracepční účinek kombinovaných perorálních kontraceptiv (COC) je založen na spolupůsobení různých faktorů. Nejdůležitější z nich je inhibice ovulace a změna v cervikální sekreci. Poregistrační studie bezpečnosti (PASS) ukázala, že frekvence výskytu VTE kolísá mezi 7–10 na 10 000 žen/rok při užívání nízké dávky estrogenu (méně než 50 mikrogramů ethinylestradiolu) v COC. Nejnovější data ukazují, že frekvence výskytu VTE je přibližně 4 na 10 000 žen/rok u netěhotných žen, které neužívají COC a kolísá od 20 do 30 u těhotných žen nebo žen po porodu. 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 kontracepce. Cyklus je pravidelnější, menstruace je často méně bolestivá a krvácení je slabší. Díky tomu může dojít ke snížení výskytu deficitu železa. Progestagenní složka přípravku Bonadea, dienogest, je silný progestagen a je považován za jediný derivát nortestosteronu s antiandrogenní aktivitou. Důkaz této antiandrogenní aktivity byl prokázán v klinické studii s pacientkami trpícími zánětlivou formou akné vulgaris.

Dienogest vykazuje také příznivý lipidový profil se zvýšením v HDL složce.

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Dienogest

Absorpce

Po perorálním podání je dienogest rychle a téměř úplně absorbován. Maximální plazmatické koncentrace 51 ng/ml je dosaženo za 2,5 hod po podání jednotlivé dávky. Biologická dostupnost v kombinaci s ethinylestradiolem je asi 96 %.

Distribuce

Dienogest je vázán na sérový albumin a neváže se na globulin vážící pohlavní hormony (SHBG) ani na transportní protein pro kortikosteroidy (CBG). Okolo 10 % celkové sérové koncentrace je přítomno jako volný steroid, 90 % je nespecificky vázáno na albumin. Ethinylestradiolem indukované zvýšení SHBG neovlivňuje vazbu dienogestu na sérové bílkoviny. Distribuční objem dienogestu se pohybuje mezi 37 a 45 l.

Biotransformace

Dienogest je metabolizován převážně hydroxylací a konjugací s tvorbou endokrinologicky neaktivních metabolitů. Tyto metabolity jsou rychle z plazmy odstraňovány, takže v lidské plazmě kromě nezměněného dienogestu nejsou žádné metabolity nacházeny. Celková clearance po podání jednotlivé dávky je 3,61 l/hod.

Eliminace

Sérové hladiny dienogestu klesají s poločasem mezi 8,5–10,8 hodin. Pouze zanedbatelné množství dienogestu je v nezměněné formě vylučováno ledvinami. Jeho metabolity jsou vylučovány močí a žlučí v poměru 3:1. Poločas vylučování metabolitů je 14,4 hodin.

Rovnovážený stav

Farmakokinetika dienogestu není ovlivněna hladinami SHBG. Po užití denní dávky se zvyšuje sérová hladina přibližně 1,5krát a dosahuje rovnovážného stavu po užití asi 4 denních dávek.

Ethinylestradiol

Absorbce

Perorálně podaný ethinylestradiol je rychle a kompletně absorbován. Nejvyšší sérové koncentrace okolo 67 pg/ml je dosaženo během 1,5–4 hodin. Během absorpce a během prvního průchodu játry je ethinylestradiol extenzivně metabolizován, což má za následek průměrnou perorální biologickou dostupnost okolo 44 %.

Distribuce

Ethinylestradiol 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.

Biotransformace

Ethinylestradiol podléhá významnému metabolismu prvního průchodu v tenkém střevě a v játrech. Ethinylestradiol je primárně metabolizován aromatickou hydroxylací, vzniká však velké množství různých hydroxylovaných a methylovaných metabolitů, které jsou přítomny jako volné metabolity nebo konjugované s glukuronidy a sulfáty. Metabolická clearance ethinylestradiolu je kolem 2,3–7 ml/min/kg.

Eliminace

Hladiny ethinylestradiolu klesají ve dvou dispozičních fázích s charakterizovanými 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.

Rovnovážený stav

Rovnovážného stavu je dosaženo během druhé poloviny léčebného cyklu, kdy sérové hladiny léku jsou dvojnásobně vyšší ve srovnání s jednotlivou dávkou.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

Studie hodnocení rizik pro životní prostředí ukázaly, že ethinylestradiol a dienogest mohou představovat riziko pro vodní prostředí (viz bod 6.6).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Monohydrát laktózy,
Kukuřičný škrob,
Povidon,
Sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A),
Magnesium-stearát.

Potahová vrstva tablety

Potahová soustava 014.17 MS bílá, obsahující:
Hypromelózu (E464),
Hyprolózu (E463),
Mastek (E553b),
Hydrogenovaný bavlníkový olej,
Oxid titaničitý (E171).

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Varianta 1: Blistr z PVC/PVDC fólie pokrytý hliníkovou fólií; informativní kartička s českými zkratkami názvů dnů v týdnu, krabička.

Varianta 2: Blistr z PVC/PVDC fólie pokrytý hliníkovou fólií; blistr je přelepen etiketou s českými zkratkami názvů dnů v týdnu, krabička.

Upozornění:

Text na blistru je v německém jazyce.

Překlad textu je uveden v Příbalové informaci.

Velikost balení: 3 x 21 potahovaných tablet

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Zentiva Pharma GmbH, Brünningstr. 50, 65927 Frankfurt am Main, Německo

Souběžný dovozce:

ViaPharma s.r.o., Na Florenci 2116/15, 110 00 Praha 1 – Nové Město, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

17/599/11-C/PI/008/19

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

10.07.2019 / 02.07.2024

10. DATUM REVIZE TEXTU

4. 9. 2025