

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Artizia 0,075 mg/0,020 mg obalené tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna obalená tableta obsahuje 0,075 mg gestodenu a 0,020 mg ethinylestradiolu.

Pomocné látky se známým účinkem: Jedna tableta obsahuje 35,02 mg laktózy (jako monohydrát) a 19,63 mg sacharózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Obalená tableta

Bílé kulaté bikonvexní lesklé obalené tablety o průměru přibližně 5,5-5,7 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Perorální antikoncepce.

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

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Jak užívat přípravek Artizia

Při správném užívání kombinovaných perorálních kontraceptiv (COC) 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. Podle potřeby se zapíjejí malým množstvím tekutiny. 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.

Jak zahájit užívání přípravku Artizia

- *Nepředcházelo-li užívání hormonální antikoncepce (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 během prvních 7 dnů prvního cyklu se doporučuje navíc použít bariérovou metodu kontracepce.

- *Přechod z jiné kombinované hormonální antikoncepce (COC nebo transdermální náplast)*

Žena má zahájit užívání přípravku Artizia nejlépe hned následující den po užití poslední aktivní tablety (poslední tableta obsahující léčivé 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 transdermální náplasti má žena začít užívat přípravek Artizia nejlépe v den jejího odstranění a nejpozději v den, kdy by mělo dojít k jejich další aplikaci.

- *Přechod 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 jejich vyjmutí, z injekcí v den, kdy by měla být aplikována další injekce), ale ve všech těchto případech se během prvních 7 dnů užívání tablet doporučuje navíc použít 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 během prvních 7 dnů užívání tablet použila navíc bariérovou metodu kontracepce. 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 tablet

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

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

- 1) Užívání tablet nesmí být nikdy přerušeno na dobu delší než 7 dnů.
- 2) K dosažení odpovídající suprese hypothalamo-hypofyzo-ovariální osy je třeba 7 dnů nepřerušeno užívání tablet.

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

- *1. týden*

Žena musí užít poslední vynechanou tabletu okamžitě, jakmile si chybu uvědomí, i kdyby to znamenalo užití dvou tablet současně. Poté pokračuje v užívání tablet v obvyklou dobu. Během následujících 7 dnů je třeba navíc použít bariérovou metodu kontracepce, jako např. kondom. Pokud došlo v předchozích 7 dnech k pohlavnímu styku, je třeba zvážit možnost otěhotnění. Čím více tablet bylo vynecháno a čím blíže byly tyto tablety k pravidelnému intervalu bez užívání, tím větší je riziko otěhotnění.

- *2. týden*

Žena 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 po dobu 7 dnů třeba doporučit zvláštní kontracepční opatření.

- *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 po dobu 7 dnů použít navíc další kontracepční opatření.

1. Žena 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 využívání předchozího, tzn. mezi blistry není žádná přestávka. Krvácení z vysazení se pravděpodobně dostaví až po využívání druhého blistru, ale během užívání tablet může dojít ke špinění nebo intermenstruačnímu krvácení.
2. 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 z 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 závažných gastrointestinálních obtíží může být absorpce léčivých látek snížena a jsou nutná další kontracepční 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 Artizia bez obvyklé přestávky. Tak lze pokračovat podle potřeby až do využívání druhého blistru. Během této doby se u pacientky může vyskytnout intermenstruační krvácení nebo špinění. Po sedmidenním intervalu bez užívání tablet pak žena opět pokračuje v pravidelném užívání přípravku Artizia.

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 však tento interval bude, tím větší je riziko výskytu intermenstruačního krvácení a špinění (podobně jako při oddálení periody).

Zvláštní skupiny uživatelů

Pediatrická populace

Přípravek Artizia je indikován pro použití pouze po menarche.

Starší ženy

Neuplatňuje se. Přípravek Artizia není indikován po menopauze.

Porucha funkce jater

Přípravek Artizia je kontraindikován u žen s těžkou poruchou funkce jater. Viz také bod 4.3.

Porucha funkce ledvin

Použití přípravku Artizia u žen s poruchou funkce ledvin nebylo sledováno. Dostupná data nenaznačují nutnost změny v užívání u této populace.

Způsob podání

Perorální podání.

4.3 Kontraindikace

Kombinovaná hormonální antikoncepce (CHC) by se nemá používat u následujících stavů. Pokud se některý z těchto stavů objeví poprvé v průběhu užívání kombinované hormonální 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)).
- Známa dědičná nebo získaná predispozice k žilnímu tromboembolismu, 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).
- Známa hereditární nebo získaná predispozice k arteriálnímu tromboembolismu, jako je hyperhomocysteinemie 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 dyslipoproteinemie.
- Pankreatitida spojená se závažnou hypertriglyceridemií nebo její výskyt v anamnéze.
- Těžké jaterní onemocnění právě probíhající nebo v anamnéze až do navrácení hodnot jaterních funkcí k normálu.
- 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 ně.
- Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Současné 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 Artizia 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 Artizia ukončit.

Cirkulační poruchy

Riziko žilního tromboembolismu (VTE)

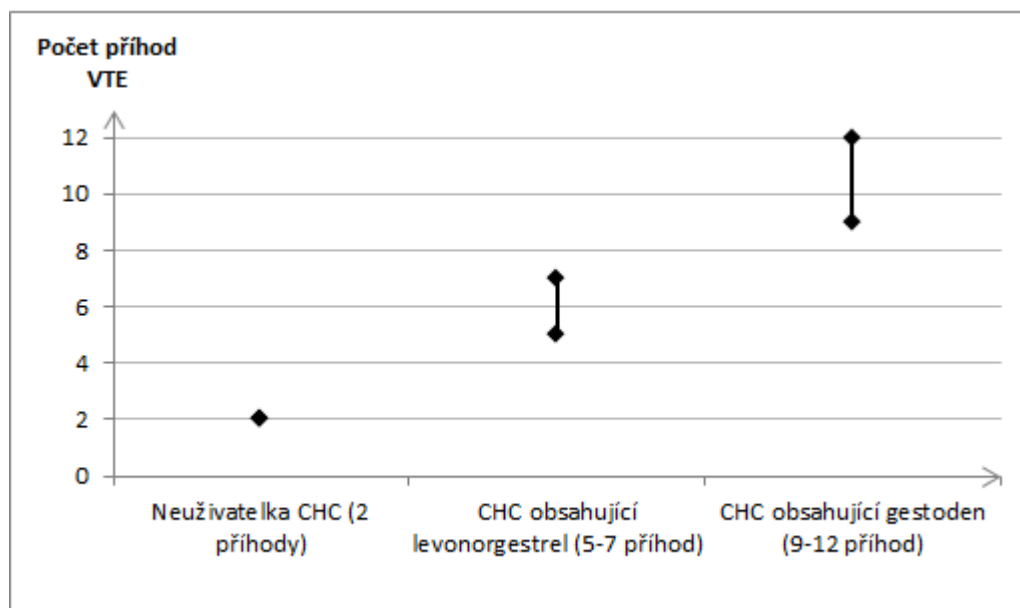
Užívání jakékoli kombinované hormonální antikoncepce (CHC) zvyšuje riziko žilního tromboembolismu (VTE) ve srovnání s jejím neužíváním. **Přípravky, které obsahují levonorgestrel, norgestimát nebo norethisteron, jsou spojovány s nejnižším rizikem VTE. Další přípravky, jako je přípravek Artizia mohou mít až dvakrát vyšší úroveň rizika. 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 přípravku Artizia, rozumí, jak její současné rizikové faktory toto riziko ovlivňují, a že riziko VTE je nejvyšší v prvním roce užívání léku. Existují také některé důkazy, že riziko je zvýšené, když je užívání CHC opětovně zahájeno po pauze v užívání trvající 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 jejích základních rizikových faktorech (viz níže). Odhaduje se¹, že z 10 000 žen, které používají CHC obsahující gestoden, se u 9 až 12 žen vyvine VTE během jednoho roku; v porovnání s přibližně 6² případy u žen, které užívají CHC obsahující levonorgestrel. V obou případech je tento počet VTE za rok menší než počet očekávaný u žen během těhotenství nebo v poporodním období. VTE může být fatální v 1-2 % případů.

¹ Tyto incidence byly odhadnuty ze souhrnu dat z epidemiologických studií s použitím relativních rizik pro různé přípravky ve srovnání s CHC obsahující levonorgestrel.

² 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.

Graf 1 Počet příhod VTE na 10 000 žen za rok



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

Rizikové faktory VTE

Riziko žilních tromboembolických komplikací u uživatelů CHC se může podstatně zvyšovat u ženy, která má další rizikové faktory, zvláště pokud je přítomno více rizikových faktorů (viz tabulka 1).

Přípravek Artizia 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 významně zvyšuje riziko. 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. Poznámka: dočasná imobilizace, včetně cestování letadlem > 4 hodiny může být také rizikovým faktorem VTE, zvláště u žen s dalšími rizikovými faktory.	V těchto situacích je doporučeno ukončit užívání pilulky/používání náplasti/kroužku (v případě plánovaného chirurgického výkonu minimálně 4 týdny předem) a nezahajovat užívání/používání do dvou týdnů po kompletní remobilizaci. Má se použít další antikoncepční metoda pro zabránění nechtěnému těhotenství. Pokud přípravek Artizia nebyl předem vysazen, má být zvážena antitrombotická léčba.
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 žena před rozhodnutím o užívání jakékoli CHC odeslána k odborníkovi na konzultaci.
Další onemocnění související s VTE	Zhoubné onemocnění, systémový lupus erythematosus, hemolyticko-uremický syndrom, chronické zánětlivé onemocnění střev (Crohnova choroba nebo ulcerózní kolitida) a srpkovitá anémie.
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 vstojem 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 progredovat, 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 Artizia 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 by 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 erythematoses.

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). Některé epidemiologické studie naznačují, že dlouhodobé užívání kombinované perorální antikoncepce (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 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 u žen do 40 let vzácný, zvýšení počtu diagnostikovaných karcinomů prsu u současných a dřívějších uživatelek COC je ve vztahu k celkovému riziku karcinomu prsu malé. Tyto studie nedokládají příčinnou souvislost. Příčinou pozorovaného zvýšení rizika karcinomu prsu u uživatelek COC může být časnější diagnóza, biologický účinek COC nebo kombinace obojího. Karcinom prsu diagnostikovaný u současných nebo bývalých uživatelek bývá klinicky méně pokročilý než u žen, které COC nikdy neužívaly.

Vzácně byly u uživatelek COC diagnostikovány benigní jaterní tumory a ještě vzácněji maligní jaterní tumory. Vzácně byly tyto tumory příčinou život ohrožujícího nitrobršního krvácení. Objeví-li se u ženy užívající COC silná bolest v epigastriu, zvětšení jater nebo známky nitrobršního krvácení, je třeba diferenciatně diagnosticky uvážit možnost hepatálního tumoru. Maligní nádory mohou způsobit život ohrožující stav nebo dokonce končit fatálně.

Ostatní stavy

U žen, které trpí hypertriglyceridemií, nebo které mají toto onemocnění v rodinné anamnéze, může být v průběhu užívání kombinované perorální antikoncepce (COC) zvýšeno 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 lepší, aby lékař v rámci opatrnosti kombinovanou perorální antikoncepci vysadil a léčil hypertenzi. Jakmile je antihypertenční terapií dosaženo normálních hodnot krevního tlaku, může být, pokud to lékař uzná za vhodné, kombinovaná perorální antikoncepce znovu nasazena.

O zhoršení nebo prvním projevu následujících stavů se hovoří v souvislosti jak s těhotenstvím, tak s užíváním COC, ale důkaz souvislosti s užíváním COC není přesvědčivý: 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.

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

V případě akutních nebo chronických poruch jaterních funkcí může být nezbytné přerušit užívání COC 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 je u diabetiček užívajících nízkodávková COC (obsahující <0,05 mg ethinylestradiolu) nutné měnit režim antiadiabetické léčby. V každém případě však musí být diabetičky užívající COC 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, se mají během užívání COC vyhnout působení slunečního nebo ultrafialového záření.

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 změn nálady a příznaků deprese obrátily na svého lékaře, a to včetně období krátce po zahájení léčby.

Přípravek obsahuje monohydrát laktózy a sacharózu. Pacientky se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí fruktózy, s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy, malabsorpcí glukózy a galaktózy, nebo se sacharázo-izomaltázovou deficiencí 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“.

Lékařské vyšetření/konzultace

Před prvním užíváním nebo znovuzahájením léčby přípravkem Artizia má být získána kompletní anamnéza (včetně rodinné anamnézy) a musí být vyloučeno těhotenství. Má se změřit 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 přípravku Artizia 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.

Snížení účinnosti

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

Snížení kontroly cyklu

Při užívání kterékoliv kombinované perorální antikoncepce (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. Může být nezbytná 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.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Poznámka: mají být konzultovány odborné informace k souběžné léčbě, aby byly zjištěny možné interakce.

Účinky jiných léčivých přípravků na přípravek Artizia

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

Postup

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

Krátkodobá léčba

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

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

Dlouhodobá léčba

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

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

Fenytoin, barbituráty, primidon, bosentan, karbamazepin, rifampicin a pravděpodobně také oxkarbazepin, topiramát, felbamát, griseofulvin a přípravky obsahující třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*).

Látky s variabilními účinky na clearance COC

Při současném užívání s COC, mnoho kombinací inhibitorů HIV proteázy a nenukleosidových inhibitorů reverzní transkriptázy, včetně kombinací s HCV inhibitory může zvyšovat nebo snižovat plazmatické koncentrace estrogenu nebo progestinů. V některých případech může být účinek těchto změn klinicky významný.

Látky snižující clearance COC (inhibitory enzymů)

Silné a střední inhibitory CYP3A4 jako azolová antimykotika (např. itrakonazol, vorikonazol, flukonazol), verapamil, makrolidy (např. klarithromycin, erythromycin), diltiazem a grapefruitový džus mohou zvýšit plazmatickou koncentraci estrogenu nebo progestinu nebo obou hormonů.

Bylo prokázáno, že etorikoxib v dávkách od 60 do 120 mg/den zvyšuje plazmatické koncentrace ethinylestradiolu na 1,4 až 1,6 násobek, a to pokud byl užíván současně s kombinovanou hormonální antikoncepcí obsahující 0,035 mg ethinylestradiolu.

Účinky přípravku Artizia na jiné léčivé přípravky

Perorální kontraceptiva mohou ovlivňovat metabolismus některých jiných léčivých látek. Proto mohou být jejich plazmatické a tkáňové koncentrace buď zvýšeny (např. cyklosporin), nebo sníženy (např. lamotrigin). *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 Artizia před zahájením léčby těmito kombinovanými léčebnými režimy převést na alternativní antikoncepční metodu (např. antikoncepci obsahující jen gestagen nebo nehormonální metody antikoncepce). Přípravek Artizia 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. Patří k nim: biochemické parametry jater, thyreoidálních, adrenálních a renálních funkcí, plazmatických hladiny (transportních) proteinů např. kortikosteroidy vázící globulin CBG a lipidové/lipoproteinové frakce, parametry metabolismu sacharidů a parametry koagulace a fibrinolýzy. Změny však obvykle zůstávají v rozmezí normálních laboratorních hodnot.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Přípravek Artizia se nemá užívat během těhotenství. Pokud během užívání přípravku Artizia žena otěhotní, musí být další užívání ukončeno. Rozsáhlé epidemiologické studie však nezaznamenaly zvýšené riziko vrozených vad u dětí narozených ženám užívajících kombinovanou perorální antikoncepci před otěhotněním, ani teratogenní vliv kombinovaných perorálních kontraceptiv nezáměrně užívaných v časném těhotenství. Zvýšené riziko VTE během poporodního období je třeba brát v úvahu při znovuzahájení užívání přípravku Artizia (viz body 4.2 a 4.4).

Kojení

Užívání kombinované perorální antikoncepce během kojení může vést ke snížení objemu vytvořeného mléka a ke změně jeho složení. Z toho 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 a může ovlivnit zdraví dítěte.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nebyl pozorován žádný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky při užívání přípravku Artizia jsou nauzea, bolest břicha, zvýšení tělesné hmotnosti, bolest hlavy, depresivní nálada, změny nálady, bolest prsů, napětí prsů. Vyskytují se u $\geq 1\%$ uživatelů.

Závažnými nežádoucími účinky jsou arteriální a venózní tromboembolismus.

Další nežádoucí účinky, které byly uváděny uživatelkami kombinace ethinylestradiolu a gestodenu, pro něž ale nebylo spojení s užíváním této kombinace ani potvrzeno ani vyvráceno, jsou uvedeny v následující tabulce.

Frekvence nežádoucích účinků jsou definovány podle terminologie MedDRA jako: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$), a neznámé (z dostupných údajů nelze určit).

Třída orgánových systémů dle MedDRA	Frekvence	Nežádoucí účinek
Poruchy imunitního systému	Vzácné	Hypersenzitivita
	Není známo	Exacerbace příznaků dědičného a získaného angioedému
Poruchy metabolismu a výživy	Méně časté	Retence tekutin
Psychiatrické poruchy	Časté	Depresivní nálada, změny nálady
	Méně časté	Snížení libida
	Vzácné	Zvýšení libida
Poruchy nervového systému	Časté	Bolest hlavy
	Méně časté	Migréna
Poruchy oka	Vzácné	Intolerance kontaktních čoček
Cévní poruchy	Vzácné	Žilní tromboembolismus, arteriální tromboembolismus
Gastrointestinální poruchy	Časté	Nauzea, bolesti břicha
	Méně časté	Zvracení, průjem
Poruchy jater a žlučových cest	Vzácné	Cholelithiáza
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Méně časté	Vyrážka, kopřivka
	Vzácné	Erythema nodosum, erythema multiforme
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Časté	Bolest prsů, napětí prsů
	Méně časté	Zvětšení prsů
	Vzácné	Vaginální výtok, sekrece z prsů
Vyšetření	Časté	Zvýšení tělesné hmotnosti
	Vzácné	Snížení tělesné hmotnosti

Popis vybraných nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky s velmi nízkou frekvencí 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 uživatelek perorální kontracepce je velmi mírně zvýšena frekvence rakoviny prsu. Protože rakovina prsu je vzácná u žen pod 40 let věku, počet případů navíc je malý ve vztahu k celkovému riziku rakoviny prsu. Kauzální vztah ke kombinovaným 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 erythematodes, 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 perorální antikoncepcí mohou vést ke krvácení z průniku a/nebo k selhání kontracepce (viz bod 4.5).

Hlášení nežádoucích účinků

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 na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Progestogeny a estrogeny, fixní kombinace

ATC kód: G03AA10

Kontrapeční účinek kombinované perorální antikoncepce (COC) je založen na synergickém působení různých faktorů. Nejdůležitější z nich je inhibice ovulace a změna v cervikální sekreci.

Poregistrační studie bezpečnosti (PASS) ukázala, že frekvence VTE kolísá mezi 7 až 10 na 10000 žen/1 rok užívání při užívání nízké dávky estrogeneru (méně než 50 mikrogramů ethinylestradiolu) v COC.

Nejnovější data ukazují, že frekvence diagnózy VTE je přibližně 4 na 10000 žen/1 rok užívání u netěhotných žen, které neužívají COC a kolísá od 20 do 30 u těhotných žen nebo žen po porodu.

Kromě ochrany před otěhotněním poskytují COC i další výhody, které spolu s nežádoucími účinky (viz body 4.4 a 4.8) 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.

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

Gestoden

Absorpce

Perorálně podaný gestoden je rychle a kompletně absorbován. Maximální sérové hladiny 3,5 ng/ml je dosaženo asi za 1 hodinu po požití jednotlivé dávky. Biologická dostupnost je okolo 99 %.

Distribuce

Gestoden je vázán na sérový albumin a na globulin vážící pohlavní hormony (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.

Biotransformace

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.

Rovnovážený 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

Perorálně 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 perorální biologickou dostupnost okolo 45 % a velkou interindividuální variabilitu kolem 20-65 %.

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 játrech.

Ethinylestradiol je primárně metabolizován aromatickou hydroxylací, vzniká však velké množství různých hydroxylovaných a metylovaných metabolitů, které jsou přítomny jako volné metabolity nebo konjugované s glukuronidy a sírany. Metabolická clearance je 2,3-7 ml/min/kg.

Eliminace

Hladiny ethinylestradiolu klesají ve dvou dispozičních fázích charakterizovaných 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

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

Neklinické údaje získané na základě konvenčních studií toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu a reprodukční toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Nelze však opomenout, že pohlavní steroidy mohou podporovat růst určitých hormon-dependentních tkání a tumorů.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Natrium-kalcium-edetát
Monohydrát laktózy
Kukuřičný škrob
Povidon 25
Magnesium-stearát

Obal tablety

Sacharóza
Povidon 90F
Makrogol 6000
Uhličitan vápenatý
Mastek
Montanglykolový vosk

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C. Uchovávejte blistr v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/Al blistr, papírová krabička.

Velikost balení: 1× 21 obalených tablet
3× 21 obalených tablet

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Zentiva, k. s., U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

17/851/09-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 9. 12. 2009

Datum posledního prodloužení registrace: 18. 12. 2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

3. 4. 2025