

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Jeanine 2 mg/ 0,03 mg obalené tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna obalená tableta obsahuje: dienogestum 2 mg a ethinylestradiolum 0,03 mg

Pomocné látky se známým účinkem: laktosa 27 mg, sacharosa 23,69 mg a tekutá glukosa 1,65 mg

Úplný seznam všech pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Obalené tablety

Bílé lesklé obalené tablety

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

- 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 Jeanine 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 Jeanine v porovnání s dalšími přípravky CHC (viz body 4.3 a 4.4).

4.2 Dávkování a způsob podání

Způsob podání

Perorální podání

Dávkování

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

Jak užívat přípravek Jeanine

Tablety se užívají v naznačeném pořadí každý den přibližně ve stejnou dobu. Zapíjejí se podle potřeby tekutinou. Během 21 po sobě následujících dnů se užívá jedna tableta denně. Užívání z nového balení začíná po sedmidenním intervalu bez užívání tablet, během kterého dojde ke krvácení z vysazení, které

se objeví zhruba za 2 - 3 dny po užití poslední tablety a nemusí být ukončeno před zahájením užívání z dalšího balení.

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 Jeanine

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

Užívání tablet se zahájí první den přirozeného cyklu ženy (tzn. první den jejího menstruačního krvácení). Zahájit lze i během 2. - 5. dne, ale doporučuje se použít navíc během prvních 7 dnů prvního cyklu bariérovou metodu kontracepce.

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

Žena má zahájit užívání přípravku Jeanine nejlépe hned následující den po užití poslední tablety obsahující hormon předchozího kombinovaného perorálního kontraceptiva. Nejpozději však v den následující po obvyklém intervalu bez užívání tablet nebo po období užívání tablet neobsahujících hormon předchozího COC. V případě vaginálního kroužku nebo transdermální náplasti má žena začít užívat Jeanine nejlépe v den jejich odstranění a nejpozději v den, kdy by mělo dojít k jejich další aplikaci.

- ✓ Přejít z kontracepční metody obsahující pouze progestagen (minipilulka, injekce, implantát) nebo z nitroděložního systému uvolňujícího progestagen (IUS)

Žena může být převedena z minipilulky kdykoliv (z implantátu nebo z IUS v den jeho vyjmutí, z injekcí v den, kdy by měla být aplikována další injekce), ale ve všech těchto případech je třeba doporučit použít navíc po dobu prvních 7 dnů užívání tablet bariérovou metodu kontracepce.

- ✓ Užívání po potratu v prvním trimestru

Žena může zahájit užívání okamžitě. Pokud tak učiní, nepotřebuje další kontracepční opatření.

- ✓ Užívání po porodu nebo po potratu ve druhém trimestru

Kojící ženy viz bod 4.6 Těhotenství a kojení.

Ženě je třeba doporučit, aby zahájila užívání mezi 21. až 28. dnem po porodu nebo po potratu ve druhém trimestru. Pokud zahájí užívání později, je třeba doporučit, aby použila navíc bariérovou metodu kontracepce po dobu prvních 7 dnů užívání tablet. Pokud však již předtím došlo k pohlavnímu styku, je třeba před skutečným zahájením užívání COC vyloučit těhotenství nebo musí žena vyčkat na první menstruační krvácení.

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 nepřerušného užívání tablet.

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

✓ 1. týden

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

✓ 2. týden

Uživatelka musí užít poslední vynechanou tabletu okamžitě, jakmile si chybu uvědomí, i kdyby to znamenalo užití dvou tablet současně. Poté pokračuje v užívání tablet v obvyklou dobu. Pokud žena užívala tablety pravidelně po dobu 7 dnů před první vynechanou tabletou, další kontracepční opatření nejsou nutná. Není-li tomu tak, nebo vynechala-li žena více než 1 tabletu, je třeba doporučit zvláštní kontracepční opatření po dobu 7 dnů.

✓ 3. týden

Vzhledem k nadcházejícímu intervalu bez užívání tablet je velké nebezpečí snížení spolehlivosti kontracepce. Přesto však upravením schématu užívání lze předejít snížení kontracepční ochrany. Bude-li se pacientka řídit některým z následujících dvou možných postupů, není třeba používat další kontracepční opatření za předpokladu, že po dobu 7 dnů předcházejících vynechání první tablety užila všechny tablety správně. Není-li tomu tak, žena musí zvolit první z následujících dvou možností a použít navíc další kontracepční opatření po dobu 7 dnů.

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

Pokud žena zapomene užít tablety a následně se nedostaví krvácení z vysazení v prvním normálním intervalu bez užívání tablet, je třeba zvážit možnost těhotenství.

Postup v případě gastrointestinálních obtíží

V případě závažnějších gastrointestinálních obtíží nemusí dojít k úplnému vstřebání a je třeba dalších kontracepčních opatření.

Dojde-li během 3 - 4 hodin po užití tablety ke zvracení, lze aplikovat postup při vynechání tablety uvedený v bodu 4.2.3. Nechce-li žena měnit obvyklé schéma užívání tablet, musí užít zvláštní tabletu(y) z jiného balení.

Jak posunout nebo oddálit krvácení

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

Přeje-li si žena přesunout periodu na jiný den v týdnu, než na který vychází ve stávajícím schématu užívání, lze jí doporučit, aby zkrátila nastávající interval bez užívání tablet o tolik dnů, o kolik si přeje. Čím kratší bude interval, tím větší je riziko, že nedojde ke krvácení z vysazení, ale že bude docházet během užívání z následujícího balení k intermenstruačnímu krvácení a špinění (podobně jako při oddálení periody).

Zvláštní skupiny uživatelů

Pediatrická populace

Přípravek Jeanine je indikován pro použití pouze po menarche.

Starší ženy

Neuplatňuje se. Jeanine není indikován po menopauze.

Porucha funkce jater

Přípravek Jeanine je kontraindikován u žen se závažným postižením jater. Viz také bod 4.3 Kontraindikace.

Porucha funkce ledvin

Použití přípravku Jeanine nebylo studováno u žen s poruchou ledvin. Dostupné údaje nenaznačují nutnost změny v používání u této populace žen.

4.3 Kontraindikace

Kombinovaná hormonální antikoncepce (CHC) se nesmí používat u následujících stavů.

Pokud se některý z těchto stavů objeví poprvé v průběhu užívání kombinovaného perorálního kontraceptiva, užívání přípravku je třeba okamžitě ukončit.

- Přítomnost nebo riziko žilního tromboembolismu (VTE) o žilní tromboembolismus - současný žilní tromboembolismus (léčený pomocí antikoagulancií) nebo anamnéza VTE (např. hluboká žilní trombóza [DVT] nebo plicní embolie [PE]);
 - o 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;
 - o velký chirurgický zákrok s déletrvající imobilizací (viz bod 4.4); o 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 přítomnosti 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).
- Přítomnost pohlavními steroidy ovlivnitelných malignit (pohlavních orgánů nebo prsů) nebo podezření na ně.
- Vaginální krvácení s nedagnostikovanou příčinou.
- Těhotenství nebo podezření na ně.
- Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Přípravek Jeanine je kontraindikovaný při současném užívání léčivých přípravků obsahujících ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir (viz body 4.4 a 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Upozornění

Pokud jsou přítomna jakákoli onemocnění nebo rizikové faktory uvedené níže, měla by být vhodnost přípravku Jeanine 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 by měla užívání přípravku Jeanine ukončit.

- Oběhové 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. Jiné přípravky, jako například Jeanine, mohou mít vyšší hladinu rizika až 1,6krát. Rozhodnutí používat jakýkoli přípravek jiný než ten, který má nejnižší riziko VTE, by mělo být učiněno po diskusi se ženou, aby se zajistilo, že rozumí riziku VTE u přípravku Jeanine, 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 CHC opětovně zahájena po pauze v užívání trvajícím 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).

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

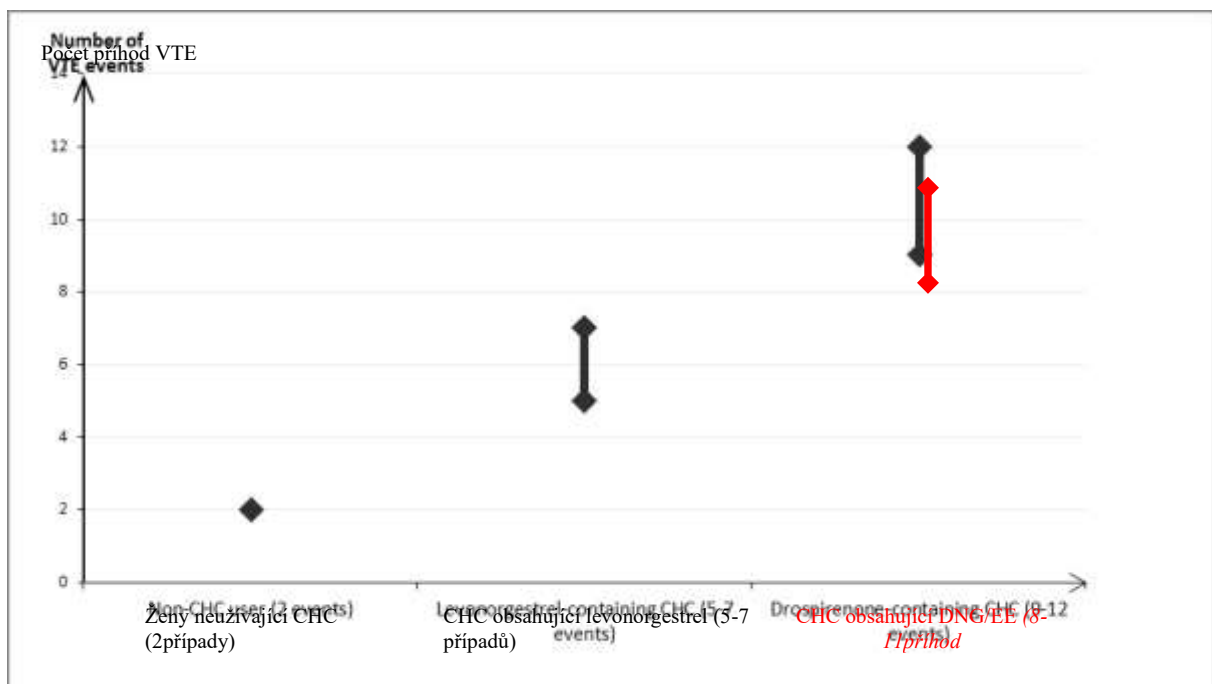
Odhaduje se, že z 10 000 žen, které používají nízkodávkovanou CHC obsahující levonorgestrel se asi u 6¹ vyvine VTE během jednoho roku.

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 během těhotenství nebo po porodu.

VTE může být fatální v 1-2 % případů.

Počet příhod VTE na 10 000 žen během jednoho roku



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

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 uživatelek přípravku Jeanine je mírně zvýšené ve srovnání s rizikem u uživatelek COC obsahující levonorgestrel (poměr rizik byl 1,57 s rizikem v rozmezí od 1,07 do 2,30).

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). Přípravek Jeanine 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 tomto případě by mělo být zváženo její celkové riziko VTE. Pokud je poměr přínosů a rizik považován za negativní, neměla by být CHC předepisována (viz bod 4.3).

Tabulka: 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.	V těchto situacích je doporučeno ukončit užívání pilulky (v případě plánovaného chirurgického výkonu minimálně 4 týdny předem) a nezahajovat užívání do dvou týdnů po kompletní remobilizaci. Má se použít další antikoncepční metoda pro zabránění nechtěnému těhotenství. Antitrombotická léčba má být zvážena, pokud přípravek Jeanine 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 používání jakékoli CHC odeslána k odborníkovi na konzultaci
Další onemocnění související s VTE	Zhoubné onemocnění, systémový lupus erytematos, 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 „Těhotenství a kojení“ viz bod 4.6).

Příznaky VTE (hluboká žilní trombóza a plicní embolie)

V případě příznaků by mělo 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 způsobené světlem; - 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 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). Přípravek Jeanine 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 by mělo být zváženo její celkové riziko. Pokud je poměr přínosů a rizik považován za negativní, neměla by být CHC předepisována (viz bod 4.3).

Tabulka: Rizikové faktory ATE

Rizikový faktor	Poznámka
Vyšší věk	Zvláště nad 35 let

Kouření	Ženě má být doporučeno, aby nekouřila, pokud chce používat CHC. Ženám ve věku nad 35 let, které dále kouří, by mělo být důrazně doporučeno, aby používaly jinou metodu antikoncepce.
Hypertenze	
Obezita (index tělesné hmotnosti nad 30 kg/m ²)	Při zvýšení 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 používání 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, dyslipoproteinémie 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 naznačují, 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. skrínigovému 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 uživatelek COC je malé ve vztahu k celkovému riziku karcinomu prsu. Tyto studie neposkytují důkaz kauzality. 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 minulých uživatelek bývá klinicky méně pokročilý než u žen, které COC nikdy neušly.

V ojedinělých případech byly u uživatelek 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 dokonce končit fatálně.

- Ostatní stavy

U žen, které trpí hypertriglyceridemií, nebo které mají toto 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, porfýrie, systémový lupus erythematosus, hemolyticko-uremický syndrom, Sydenhamova chorea, herpes gestationis, ztráta sluchu způsobená otosklerózou.

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

Přerušení COC může být nevyhnutelné při akutních a chronických poruchách jaterních funkcí na dobu, než se markery jaterních funkcí vrátí k normálním hodnotám. Přerušení užívání COC rovněž vyžaduje recidiva cholestatické žloutenky, která se poprvé objevila v těhotenství nebo během dřívějšího užívání pohlavních steroidů.

Přestože COC mohou mít vliv na periferní inzulínovou rezistenci a na glukózovou toleranci, neexistuje důkaz, že u diabetiček užívajících 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 změn nálady a příznaků deprese obrátily na svého lékaře, a to včetně období krátce po zahájení léčby.

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 slunění a expozici ultrafialovému záření.

Jedna obalená tableta tohoto přípravku obsahuje 27 mg laktosy a 23,69 mg sacharosy. Pacientky se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy a fruktosy, úplným nedostatkem laktázy, malabsorpcí glukosy a galaktosy nebo se sacharázo-izomaltázovou deficiencí, nemají tento přípravek užívat.

Zvýšení hladiny ALT

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 5násobek horní hranice normálních hodnot (ULN) výrazně častěji u žen, které užívaly přípravky obsahující ethinylestradiol, jako jsou kombinovaná hormonální kontraceptiva (CHC), (viz body 4.3 a 4.5).

Lékařské vyšetření/konzultace

Před dalším zahájením léčby přípravkem Jeanine 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 zvážení 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 Jeanine v porovnání s dalšími typy CHC, na příznaky VTE a ATE, známé rizikové faktory a co má dělat v případě suspektní trombózy.

Žena má být také informována, aby si pečlivě přečetla příbalovou informaci pro uživatele 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 projevů akné dochází obvykle až po 3. cyklu.

Snížení účinnosti

Účinnost kombinovaných perorálních kontraceptiv může být snížena například při vynechání tablety (bod 4.2), v případě 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 toho důvodu má hledání příčiny nepravidelného krvácení smysl až po adaptačním intervalu přibližně tří cyklů.

Pokud nepravidelné krvácení pokračuje nebo se objeví po období pravidelných cyklů, pak je třeba uvážit možnost nehormonální příčiny a provést odpovídající diagnostické kroky k vyloučení malignity nebo těhotenství. Mohou zahrnovat i kyretáž.

U některých žen nemusí dojít během intervalu bez užívání tablet ke krvácení z vysazení. Je-li COC užíváno podle pokynů popsaných v bodu 4.2, je nepravděpodobné, že je žena těhotná. Pokud však COC nebylo užíváno před prvním vynechaným krvácením pravidelně nebo nedošlo-li ke krvácení z vysazení dvakrát, je třeba před dalším užíváním COC vyloučit těhotenství.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

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

Vliv jiných léčivých přípravků na přípravek Jeanine

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

Enzymová indukce může být pozorována již po několika dnech léčby. Maximální enzymová indukce je obvykle pozorována během několika týdnů. Po přerušení léčby může enzymová indukce přetrvávat po dobu okolo 4 týdnů.

Ženy, které se léčí některým z těchto léků, mají přechodně používat navíc k COC bariérovou kontracepční metodu nebo použít jinou metodu kontracepce. Bariérová metoda má být používána po dobu léčby souběžně podávaným lékem a dalších 28 dní po ukončení léčby.

Pokud léčba zasáhne do období ukončení užívání tablet COC ze stávajícího balení, pak má být další balení COC načato bez obvyklého intervalu bez užívání tablet.

Látky zvyšující clearance COC (snižují účinnost COC enzymovou indukcí) například: fenytoin, barbituráty, primidon, karbamazepin, rifampicin, a zřejmě také oxkarbazepin, topiramát, felbamát, griseofulvin a přípravky obsahující třezalku tečkovanou.

Látky s různým účinkem na clearance COC, například:

při současném podávání společně s COC mnoho inhibitorů HIV/HCV proteázy a nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy může snižovat nebo zvyšovat plazmatickou koncentraci estrogenu nebo progesterinu. Tyto změny mohou být v některých případech klinicky významné.

Látky snižující clearance COC (enzymové inhibitory)

Dienogest je substrátem cytochromu P450 (CYP) 3A4.

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

Prokázalo se, že etorikoxib v dávkách 60 až 120 mg denně zvyšuje plasmatickou koncentraci ethinylestradiolu 1,4 až 1,6krát, zejména, je-li užíván současně s kombinovanými hormonálními kontraceptivy obsahujícími 0,035 mg ethinylestradiolu.

Účinek přípravku Jeanine na jiné léčivé přípravky

Perorální kontraceptiva mohou interferovat s metabolismem některých jiných léků. Tudiž jejich plasmatické a tkáňové koncentrace mohou být buď zvýšeny (např. cyklosporin) nebo sníženy (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 plasmatické koncentrace substrátů CYP3A4 (např. midazolamu) zatímco plasmatické koncentrace substrátů CYP1A2 se mohou zvýšit mírně (např. theofylin) nebo středně (např. melatonin a tizanidin).

Farmakodynamické interakce

Současné podávání s léčivými přípravky obsahujícími ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir s ribavirinem nebo bez ribavirinu může zvýšit riziko zvýšení hladiny ALT (viz body 4.3 a 4.4).

Proto je třeba uživatelky přípravku Jeanine před zahájením léčby tímto kombinovaných léčebným režimem převést na alternativní antikoncepční metodu (např. antikoncepci obsahující jen gestagen nebo nehormonální metody antikoncepce). Přípravek Jeanine je možné znovu začít užívat 2 týdny po ukončení léčby tímto kombinovaným léčebným režimem.

Jiné formy interakce

Laboratorní vyšetření

Užívání kontracepčních steroidů může ovlivnit výsledky některých laboratorních testů, včetně biochemických parametrů jaterních, thyreoidálních, adrenálních a renálních funkcí, plasmatických hladin proteinů (vazebných) např. corticosteroid binding globulin a lipid / lipoproteinové frakce, parametry metabolismu uhlovodanů a parametry koagulace a fibrinolýzy. Změny však obvykle zůstávají v rozmezí normálních laboratorních hodnot.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Jeanine se nemá užívat během těhotenství. Pokud během užívání přípravku Jeanine dojde k těhotenství, další užívání musí být ukončeno. Rozsáhlé epidemiologické studie však nezaznamenaly zvýšené riziko vrozených vad u dětí narozených ženám užívajícím kombinovanou perorální kontraceptiva před

otěhotněním, ani teratogenní vliv kombinovaných orálních kontraceptiv nezáměrně užívaných v časném těhotenství.

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

Kojení

Kojení může být ovlivněno kombinovanými perorálními kontraceptivy, která mohou snižovat množství a měnit složení mateřského mléka. 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.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

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

Závažnými nežádoucími účinky jsou arteriální a venózní tromboembolismus.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky v indikacích „perorální kontracepce“ a „léčba mírných až středně závažných projevů akné u žen, které si současně přejí kontracepci“.

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

Frekvence jsou definovány takto: časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$). Další nežádoucí účinky z postmarketingového sledování, u kterých nelze frekvenci odhadnout, jsou uvedeny pod „není známo“.

Třída orgánových systémů (verze MedDRA 12.0)	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Méně časté ($\geq 1/1000$ až $> 1/100$)	Vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $> 1/1000$)	Není známo
---	--	---	---	-------------------

Infekce a infestace		Vaginitida, vulvovaginitida, vaginální kandidóza nebo jiné mykotické vulvovaginální infekce	Salpingo-ooforitida, infekce močového traktu, cystitida, mastitida, cervicitida, mykózní infekce, kandidóza, labiální herpes, chřipka, bronchitida, sinusitida, infekce horních cest dýchacích, virové infekce	
Benigní, maligní a nespecifická neoplasmata (včetně cyst a polypů)			Děložní leiomyom, lipom prsů	
Poruchy krve a lymfatického systému			anemie	
Poruchy imunitního systému			hypersenzitivita	
Endokrinní poruchy			virilismus	
Poruchy metabolismu a výživy		zvýšená chuť k jídlu	anorexie	

Třída orgánových systémů (verze MedDRA 12.0)	Časté (□ /100 až < 1/10)	Méně časté (□1/1000 až >1/100)	Vzácné (□1/10 000 až > 1/1000)	Není známo
Psychiatrické poruchy		depresivní nálada	deprese, psychická porucha, nespavost, poruchy spánku, agresivita	změny nálady, zvýšení libida, snížení libida
Poruchy nervového systému	bolest hlavy	závratě migréna	ischemická cévní mozková příhoda, cerebrovaskulární porucha, dystonie	
Poruchy oka			suché oči, podráždění očí, oscilopsie, poruchy zraku	intolerance kontaktních čoček
Poruchy ucha a labyrintu			náhlá ztráta sluchu, tinitus, vertigo, porucha sluchu	

Srdeční poruchy			kardiovaskulární poruchy, tachykardie ¹	
Cévní poruchy		hypertenze, hypotenze	„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			astma, hyperventilace	
Gastrointestinální poruchy		abdominální bolest ² , nauzea, zvracení, průjem	gastritida, enteritida, dyspepsie	
Třída orgánových systémů (verze MedDRA 12.0)	Časté (□ /100 až < 1/10)	Méně časté (□1/1000 až >1/100)	Vzácné (□1/10 000 až > 1/1000)	Není známo
Poruchy kůže a podkožní tkáně		akné, alopecie, vyrážka ³ , pruritus ⁴	alergická dermatitida, atopická dermatitida/neurodermatitida, ekzém, psoriasis, hyperhidróza, chloasma, poruchy pigmentace/hyperpigmentace, seborea, tvorba lupů, hirsutismus, poruchy kůže, kožní reakce, celulitida, pavoučkové névy	kopřivka, erythema nodosum, erythema multiforme
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně			bolest v zádech, muskuloskeletální diskomfort, myalgie, bolest v končetinách	

Poruchy reprodukčního systému prsu	bolest prsů ⁵	abnormální krvácení z vysazení ⁶ , intermenstruační krvácení ⁷ , zvětšení prsů ⁸ , otok prsů, dysmenorea, genitální/vaginální výtok, ovariální cysty, bolest v pánvi	cervikální dysplazie, cysty děložních adnex, bolest adnex, cysty v prsech, fibrocystická mastopatie, dyspareunie, galaktorea, menstruační poruchy	výtok z prsů
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		únava ⁹ ,	bolest na hrudi, periferní edémy, chřipce podobné onemocnění, zánět, horečka, dráždivost	retence tekutin
Vyšetření		změny tělesné hmotnosti ¹⁰	Zvýšená hladina triacylglycerolů, hypercholesterolemie	
Vrozené, familiární a genetické vady			Manifestace asymptomatické přídavné prsní žlázy	

¹ včetně zrychlené srdeční činnosti

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

Pro výčet nežádoucích účinků jsou vybrány nejvhodnější termíny dle MedDRA (verze 12.0). Synonyma nebo příbuzné stavy nejsou vyjmenovány, ale je třeba je vzít také v úvahu.

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 „Kontraindikace“ a „Zvláštní upozornění a opatření pro použití“).

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 uživatelék 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, porfýrie, systémový lupus erythematodes, hemolyticko-uremický syndrom, Sydenhamova chorea, herpes gestationis, ztráta sluchu způsobená otosklerózou
- U žen s vrozeným angioedémem mohou exogenní estrogeny indukovat nebo exacerbovat symptomy angioedému
- Poruchy funkce jater
- Změny glukózové tolerance nebo periferní inzulínové rezistence
- Crohnova choroba, ulcerózní kolitida
- Chloasma

Interakce

Krvácení z průniku a/nebo selhání kontracepce může být následkem interakcí jiných léků (enzymových induktorů) s perorálními kontraceptivy (viz bod „Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce“).

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 na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

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 by měla být symptomatická.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: progestiny a estrogeny - fixní kombinace, dienogest a ethinylestradiol
ATC skupina: G03AA16

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

Kromě ochrany proti otěhotnění poskytují COC další výhody, které vedle negativních vlastností (viz Upozornění a opatření pro použití, 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 Jeanine, 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 vysokodávkovaná COC (0,05 mg ethinylestradiolu) snižují incidenci ovariálních cyst, pánevních zánětlivých onemocnění, benigních onemocnění prsou a ektopických těhotenství. Zda toto platí i pro nízkodávkovaná COC, ještě zbývá potvrdit.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

- **Dienogest**

Absorbce

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 transportní protein pro 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 3,6 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.

Farmakokinetický vztah

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

- **Ethinylestradiol**

Absorpce

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

Ethinylestradiolu je vysoce, ale nespecificky vázán na sérový albumin (přibližně 98%) a indukuje vzestup sérové koncentrace SHBG. Distribuční objem je uváděn kolem 2,8 – 8,6 l/kg.

Biotransformace

Ethinylestradiol podléhá presystémové konjugaci jak ve stěně tenkého střeva, tak v játrech. Ethinylestradiol je primárně metabolizován aromatickou hydroxylací, vzniká však velké množství různých hydroxylovaných a methylovaných metabolitů, které jsou přítomny jako volné metabolity nebo konjugované s kyselinou glukuronovou a sírovou. Metabolická clearance je uváděna 2,3 – 7 ml/min/kg.

Eliminace

Hladiny ethinylestradiolu klesají ve dvou dispozičních fázích charakterizované poločasy okolo 1 hodiny a 10 – 20 hodin. Nezměněný ethinylestradiol není vylučován, jeho metabolity jsou vylučovány močí a žlučí v poměru 4 : 6. Poločas exkrece metabolitů je asi 1 den.

Farmakokinetický vztah

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. Je třeba stále pamatovat 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

Monohydrát laktosy, kukuřičný škrob, maltodextrin, magnesium-stearát, sacharosa, tekutá glukosa, uhličitan vápenatý, povidon 25, makrogol 35 000, karnaubský vosk, oxid titaničitý.

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Blistr z vakuované folie PVC pokrytý hliníkovou folií, krabička a 3 PVC etikety na blistr s českými zkratkami názvů dnů v týdnu.

Velikost balení: 3 x 21 obalených tablet

Upozornění:

V členské zemi EHP, ze které je tento přípravek dovážen (Portugalsko) je přípravek registrován pod názvem "Valette". Tento název je uveden na blistru.

Text na blistru je v portugalské. Překlad textu je uveden v Příbalové informaci.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

Tento léčivý přípravek může představovat riziko pro životní prostředí (viz bod 5.3). Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bayer Portugal, Lda.
Rua Quinta do Pinheiro 5
2794-003 - Carnaxide
Portugalsko

SOUBĚŽNÝ DOVOZCE, PŘEBALIL

Best Pharm a.s., Beranových 65, 199 02 Praha 9 – Letňany, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

17/407/00-C/PI/002/16

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/ PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

21. 12. 2016 / 14. 12. 2021

10. DATUM POSLEDNÍ REVIZE TEXTU

14. 12. 2021