

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Omisson 2 mg/0,03 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Léčivé látky: dienogestum, ethinylestradiolum

Jedna potahovaná tableta obsahuje:

dienogestum 2 mg

ethinylestradiolum 0,03 mg

Pomocná látka se známým účinkem

monohydrát laktosy (60,90 mg)

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Bílá, kulatá, potahovaná tableta o průměru přibližně 5 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

- Hormonální 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 Omisson 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 Omisson v porovnání s dalšími přípravky COC (viz body 4.3 a 4.4).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Jedna potahovaná tableta přípravku Omisson se užívá 21 po sobě následujících dnů.

Tablety se užívají každý den přibližně ve stejnou dobu, podle potřeby se zapíjejí tekutinou.

První užívaná tableta se vyjme z blistru označeného zkratkou aktuálního dne v týdnu (např. „Po“ pro pondělí).

Tablety se dále užívají v pořadí naznačeném šipkami, dokud není blister prázdný. Během sedmidenního intervalu bez užívání tablet, jenž následuje po 21. dnu užívání, dojde ke krvácení z vysazení, které obvykle začíná 2 až 4 dny po užití poslední tablety.

Po sedmidenní přestávce pokračuje v užívání tablet z dalšího blistru, bez ohledu na to, zda již krvácení z vysazení skončilo či nikoli.

Kontracepční ochrana přetrvává i během sedmidenního intervalu bez užívání tablet.

Jak zahájit užívání přípravku Omisson

- *Nepředcházelo-li užívání hormonální kontracepce v předchozím měsíci*

Užívání přípravku Omisson se zahájí první den přirozeného menstruačního cyklu ženy (tj. první den menstruačního krvácení). Při správném užívání poskytuje přípravek Omisson kontracepční ochranu od prvního dne užívání.

Pokud je užívání tablet zahájeno během 2. až 5. dne, doporučuje se během prvních 7 dnů navíc použít bariérovou metodu kontracepce.

- *Přechod z jiné kombinované hormonální kontracepce (kombinovaná perorální kontracepce, vaginální kroužek, transdermální náplast):*

Užívání přípravku Omisson má začít nejlépe v den po poslední tabletě obsahující hormon (aktivní tabletě) předchozí kombinované perorální kontracepce (COC), nejpozději však v den následující po obvyklém intervalu bez užívání tablet nebo po intervalu užívání placebových (bez hormonů) tablet předtím užívané kombinované perorální kontracepce.

V případě transdermální náplasti nebo vaginálního kroužku má žena zahájit užívání přípravku Omisson nejlépe v den odstranění transdermální náplasti nebo vaginálního kroužku, nejpozději však v okamžiku, kdy by mělo dojít k další aplikaci.

- *Přechod z kontracepční metody obsahující pouze progestogen (minipilulka, implantát, injekce) nebo nitroděložního tělíska:*

Pokud žena užívala minipilulky, může být převedena v kterýkoli den; při přechodu z implantátu nebo nitroděložního tělíska musí užívání přípravku Omisson zahájit v den jejich vyjmutí; při přechodu z injekční formy má být užívání zahájeno v období další plánované injekce. Ve všech případech je během prvních 7 dnů nutné navíc použít nehormonální metodu kontracepce (bariérovou metodu).

- Po potratu v prvním trimestru může žena zahájit užívání přípravku Omisson okamžitě. Pokud tak učiní, nepotřebuje další kontracepční opatření.
- Užívání po porodu nebo po potratu ve druhém trimestru (pro používání v období kojení, viz bod 4.6).

Vzhledem ke zvýšenému riziku tromboembolických příhod v období těsně po porodu nemá být užívání perorální kontracepce zahájeno dříve než 21. až 28. den po porodu u žen, které nekojí, nebo po potratu v druhém trimestru. Pokud se začne později, má být navíc během prvních 7 dnů užívání použita nehormonální (bariérová) metoda kontracepce. Pokud však již předtím došlo k pohlavnímu styku, je třeba před zahájením užívání tohoto léčivého přípravku vyloučit těhotenství nebo musí žena vyčkat na první menstruační krvácení.

Délka užívání

Přípravek Omisson může být užíván tak dlouho, dokud je požadována hormonální kontracepce a pokud užívání nezabraňují žádná zdravotní rizika (viz bod 4.4 Lékařské vyšetření/konzultace)

Ke zjevnému zlepšení akné obvykle dochází po nejméně 3 měsících léčby, po 6 měsících byla uváděna další úprava stavu. Za 3 až 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.

Postup při vynechání tablet

Pokud není přípravek Omisson užíván pravidelně, může být kontracepční účinnost snížena.

Pokud žena zapomene užít pouze jednu tabletu, ale neopozdí se o více než 12 hodin oproti běžnému

času užití, není kontracepční ochrana narušena. Může pokračovat v užívání dalších tablet v běžném čase.

Pokud se při užití tablety opozdí o více než 12 hodin oproti běžnému času užití, kontracepční ochrana již není déle zajištěna. Čím blíže je při opomenutí tablety interval bez užívání tablet, tím je větší riziko, že žena otěhotní.

Pokud se v případě opomenutí tablety neobjeví běžné krvácení z vysazení, musí být před zahájením užívání tablet z dalšího blistru vyloučeno těhotenství.

Při vynechání tablet je třeba se řídit dvěma 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 případě vynechání tablet je postup následující:

1. týden

Žena užije zapomenutou tabletu okamžitě, jakmile si chybu uvědomí, i kdyby to znamenalo užití dvou tablet současně. Poté pokračuje v užívání tablet v obvyklém čase. Během následujících 7 dnů je nutno použít navíc nehormonální kontracepční metodu. 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 byla vynechána jenom jedna tableta během druhého týdne, nejsou další kontracepční opatření nutná. Pokud žena vynechala více než jednu tabletu, má navíc užívat nehormonální kontracepční metodu, a to do té doby, dokud se neobjeví krvácení z vysazení.

3. týden

Vzhledem k nadcházejícímu intervalu bez užívání tablet je nebezpečí snížení spolehlivosti kontracepce velké. Přesto však upravením schématu užívání lze snížení kontracepční ochrany předejít. 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, musí zvolit první z následujících dvou možností a po dobu 7 dnů používat navíc další kontracepční opatření.

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. Pokud je mezi vynechanou tabletou a poslední tabletou v blistru méně než 7 dnů, zahájí žena užívání z nového blistru den poté, co užije poslední tabletu z předešlého blistru (nebude následovat sedmidenní interval bez užívání tablet). Krvácení z vysazení se pravděpodobně dostaví až po využívání druhého blistru. Během užívání však může dojít ke špinění nebo krvácení z průniku.
2. Ženě lze také poradit, aby přerušila užívání stávajícího blistru, a zahájila tak interval bez užívání tablet. Tím vznikne interval 7 dnů bez užívání tablet včetně dnů, kdy byly tablety vynechány, a následuje užívání dalšího blistru.

Postup v případě zvracení nebo průjmu

Jestliže během 4 hodin po užití přípravku Omisson dojde ke zvracení nebo závažnému průjmu, nemusí dojít k úplnému vstřebání léčivých látek a je třeba použít další kontracepční opatření. Má se dodržovat stejná doporučení jako v případě jedné vynechané tablety (viz též bod 4.2). Pokud žena nechce změnit obvyklý způsob užívání tablet, musí si vzít náhradní tabletu z dalšího blistru. V případě přetrvávajících nebo opakujících se gastrointestinálních komplikací je nutné navíc používat nehormonální metodu kontracepce a vyhledat lékaře.

Oddálení krvácení z vysazení

Přeje-li si žena oddálit krvácení, musí pokračovat v užívání tablet z dalšího blistru přípravku Omisson bez intervalu bez užívání tablet. Krvácení z vysazení může být oddáleno na tak dlouho, jak si žena přeje, ne však déle než do konce užívání druhého blistru. Během tohoto období může dojít ke špinění nebo krvácení z průniku. Po normálním sedmidenním intervalu bez užívání tablet pak užívání přípravku Omisson pokračuje jako obvykle.

Další informace o zvláštních populacích

Pediatrická populace

Přípravek Omisson je indikován pro použití pouze po prvním menstruačním krvácení.

Starší ženy

Neuplatňuje se. Po menopauze není přípravek Omisson indikován.

Porucha funkce jater

Přípravek Omisson je u žen se závažnými onemocněními jater kontraindikován. Viz také bod 4.3

Porucha funkce ledvin

Přípravek Omisson nebyl u žen s poruchou funkce ledvin specificky studován. Dostupné údaje nenaznačují nutnost změny v používání u této populace pacientů.

Způsob podání

Perorální podání

4.3 Kontraindikace

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

- hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- 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, jakákoli další trombogenní koagulopatie, trombogenní onemocnění chlopní nebo trombogenní srdeční arytmie
 - 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 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 přítomnosti jednoho závažného rizikového faktoru, jako je:
 - diabetes mellitus s cévními příznaky;

- závažná hypertenze;
- závažná dyslipoproteinemie.
- kouření (viz bod 4.4)
- pankreatitida nebo toto onemocnění v anamnéze, bylo-li spojené se závažnou hypertriglycerolemii
- závažné onemocnění jater nebo jeho přítomnost v anamnéze do doby, dokud nedojde k úpravě jaterních funkcí (včetně Dubin-Johnsonova a Rotorova syndromu)
- existující jaterní tumory nebo jejich výskyt v anamnéze (benigní nebo maligní)
- přítomnost malignit ovlivňovaných pohlavními hormony (např. pohlavních orgánů nebo prsu) nebo podezření na ně
- vaginální krvácení s nediagnostikovanou příčinou
- amenorea s nediagnostikovanou příčinou
- přípravek Omisson je kontraindikovaný při současném užívání léčivých přípravků obsahujících ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir, léčivých přípravků obsahujících glekaprevir/pibrentasvir nebo sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (viz bod 4.5).

Přítomnost jednoho závažného rizikového faktoru nebo více rizikových faktorů pro venózní nebo arteriální trombózu může být kontraindikací (viz bod 4.4).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Upozornění

Pokud jsou přítomna jakákoli onemocnění nebo rizikové faktory uvedené níže, má být vhodnost přípravku Omisson 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 Omisson ukončit.

V případě podezření nebo potvrzení VTE nebo ATE má být užívání CHC přerušeno. V případě zahájení antikoagulační léčby má být vzhledem k teratogenitě antikoagulační léčby (kumariny) použita alternativní antikoncepce.

Důvody pro okamžité ukončení užívání přípravku Omisson (navíc ke kontraindikacím vyjmenovaným v bodě 4.3):

- těhotenství nebo podezření na těhotenství,
- první známky flebitidy nebo známky možné trombózy (včetně retinální trombózy), embolismu nebo infarktu myokardu,
- trvalé zvýšení krevního tlaku nad 140/90 mmHg. Jakmile dojde po nasazení antihypertenzní léčby k návratu k normálním hodnotám tlaku, je možné zvážit opětovné nasazení kombinované perorální kontracepce. Pokud během užívání kombinované perorální kontracepce u stávající hypertenze konstantně zvýšené hodnoty krevního tlaku nebo významná zvýšení krevního tlaku na antihypertenzní léčbu adekvátně neodpovídají, musí se kombinované perorální kontraceptivum vysadit.
- plánovaný chirurgický výkon (plánovaný alespoň 4 týdny předem) a/nebo delší imobilizace (např. po úrazech). Užívání tablet nemá být zahájeno dříve než dva týdny po kompletní remobilizaci,
- migréna, která se objevila poprvé, nebo zhoršení migrény,
- bolest hlavy objevující se v neobvyklé frekvenci, délce trvání nebo intenzitě, nebo pokud se náhle rozvinou fokální neurologické symptomy (možné první známky cévní mozkové příhody),
- závažné bolesti v epigastriu, zvětšení jater nebo známky intraabdominálního krvácení (možné známky jaterního tumoru, viz bod 4.4 „Nádory“),
- rozvoj žloutenky, hepatitidy, generalizovaného pruritu, cholestázy stejně jako abnormálních hodnot jaterních testů. Steroidní hormony jsou u osob s poškozenou funkcí jater metabolizovány pomaleji. Je nezbytné přerušit užívání kombinovaného perorálního kontraceptiva do doby, než se markery jaterních funkcí vrátí do normálu. Při opětovném výskytu cholestatické žloutenky a/nebo s cholestázou souvisejícího svědění, které se předtím vyskytly v průběhu těhotenství nebo užívání pohlavních steroidů, je nutné užívání kombinovaných perorálních kontraceptiv

- přerušit.
- akutní diabetes mellitus,
- nový rozvoj nebo rekurence porfyrie.

Onemocnění/rizikové faktory, které vyžadují zvláštní lékařské sledování:

- onemocnění srdce nebo ledvin, protože léčivá látka ethinylestradiol může způsobovat retenci tekutin,
- superficiální flebitida, významně zvýšená tendence k varixům, periferní cirkulační onemocnění, protože může být spojeno s přítomností trombózy,
- zvýšení krevního tlaku (na více než 140/90 mmHg),
- porucha metabolismu tuků. U uživatelů s poruchami metabolismu tuků může ethinylestradiol (estrogenová složka přípravku Omisson) vést k výraznějšímu růstu plazmatických hladin triacylglycerolů a následně k pankreatitidě, stejně jako k jiným komplikacím (viz též bod 4.3).
- srpkovitá anémie,
- onemocnění jater v anamnéze,
- onemocnění žlučníku,
- migréna,
- deprese. Je nutné vyšetřit, zda je deprese spojena s užíváním přípravku Omisson. Pokud je to nutné, je třeba používat jiné nehormonální kontracepční metody.
- snížená glukosová tolerance/diabetes mellitus. I když kombinovaná perorální kontraceptiva mohou mít vliv na inzulínovou rezistenci a glukosovou toleranci, důkazy o potřebě změnit terapeutický režim u diabetiček užívajících nízkodávková kombinovaná perorální kontraceptiva (obsahující <0,05 mg ethinylestradiolu) neexistují. Diabetičky však musí být pečlivě sledovány, zejména v raných fázích užívání kombinovaných perorálních kontraceptiv, přičemž požadavky na dávku inzulínu nebo jiných perorálních antidiabetik se mohou měnit.
- kouření,
- epilepsie. Pokud během užívání přípravku Omisson dojde k nárůstu epileptických záchvatů, je třeba zvážit použití jiné kontracepční metody.
- Sydenhamova chorea,
- chronické zánětlivé onemocnění střev (Crohnova choroba, ulcerózní kolitida),
- hemolyticko-uremický syndrom,
- děložní myom,
- otoskleróza,
- prodloužená imobilizace,
- obezita
- systémový lupus erythematosus,
- ženy ve věku nad 40 let.

Závažné nežádoucí účinky kombinované perorální kontracepce

Užívání kombinované perorální kontracepce je spojeno se zvýšeným rizikem různých onemocnění, jako je infarkt myokardu, tromboembolismus, cévní mozková příhoda nebo nádor jater. Riziko morbidit a mortality je dále zvýšeno přítomností dalších rizikových faktorů, jako je zvýšený krevní tlak, hyperlipidemie, nadváha a diabetes.

Kouření zvyšuje riziko kardiovaskulárních nežádoucích účinků hormonální kontracepce, z nichž některé mohou být závažné. Riziko se zvyšuje se zvyšujícím se věkem a intenzitou kouření. Ženy od 30 let věku nemají během užívání hormonální kontracepce kouřit. Ženy, které nezanechají kouření, mají používat jiné kontracepční metody (viz bod 4.3).

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.

Tromboembolická onemocnění a jiná vaskulární onemocnění

Riziko žilního tromboembolismu (VTE)

Užívání jakékoli kombinované hormonální antikoncepce (CHC) zvyšuje riziko žilního tromboembolismu (VTE) ve srovnání s jejím neužíváním. **Léčivé přípravky, které obsahují levonorgestrel, norgestimát nebo norethisteron jsou spojovány s nejnižším rizikem VTE. Jiné léčivé přípravky, jako je přípravek Omisson, mohou mít vyšší hladinu rizika až 1,6krát. Rozhodnutí používat jakýkoli léčivý přípravek jiný než ten, který má nejnižší riziko VTE, má být učiněno po diskusi se ženou, aby se zajistilo, že rozumí riziku VTE u přípravku Omisson, že rozumí tomu, 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 COC opětovně zahájena po pauze v užívání trvající 4 týdny nebo déle.**

U žen, které neužívají COC a nejsou těhotné, se asi u 2 z 10000 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 používají nízkou dávkou kombinované perorální antikoncepce (<50 mikrogramů ethinylestradiolu) ukázaly, že z 10000 žen se přibližně u 6 až 12 vyvine VTE během jednoho roku.

Odhaduje se, že z 10000 žen, které používají nízkodávkovou CHC obsahující levonorgestrel, se asi u 6¹ vyvine VTE během jednoho roku.

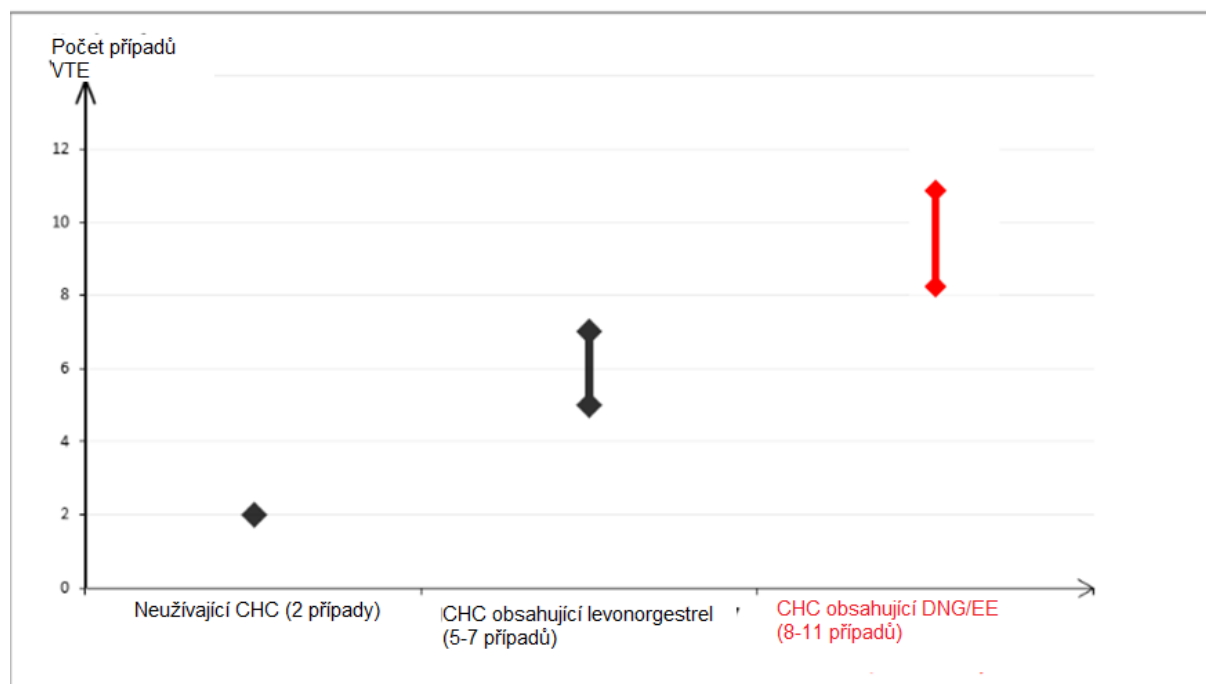
Odhaduje se², že z 10000 žen, které používají CHC obsahující dienogest a ethinylestradiol, se asi u 8 až 11 žen vyvine VTE během jednoho roku.

Tento počet VTE za rok je menší, než počet očekávaný během těhotenství nebo po porodu. VTE může být fatální v 1-2 % případů.

¹ Střední bod rozmezí 5-7 na 10000 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 uživatelék dienogestu a ethinylestradiolu je mírně zvýšené ve srovnání s rizikem u uživatelék CHC obsahující levonorgestrel (poměr rizik byl 1,57 s rizikem v rozmezí od 1,07 do 2,30).

Počet příhod VTE na 10000 žen za jeden rok



Extremně vzácně byla hlášena trombóza u uživatelék kombinované hormonální kontracepce v dalších cévách, např. jaterních, mesenterických, renálních nebo retinálních žilách a tepnách.

Rizikové faktory VTE

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

Omisson 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 má být zváženo její celkové riziko VTE. Pokud je poměr přínosů a rizik považován za negativní, nesmí být kombinovaná hormonální kontracepce 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.
Prodávající imobilizace, velký chirurgický zákrok, jakýkoli chirurgický zákrok na dolních končetinách a pánvi, neurochirurgický zákrok nebo větší trauma.	V těchto situacích je doporučeno ukončit používání/užívání náplasti/pilulky/kroužku (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 Omisson 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 kombinované hormonální kontracepce odeslána k odborníkovi na konzultaci
Další onemocnění související s VTE	Rakovina, 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) nebo v případě potratu v druhém trimestru (viz též bod 4.2).

Příznaky VTE (hluboké žilní trombózy a plicní embolie)

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

Příznaky hluboké žilní trombózy (DVT) mohou zahrnovat:

- jednostranný otok dolní končetiny a/nebo nohy nebo podél žíly v dolní končetině;
- bolest nebo citlivost v dolní končetině, která může být pociťována 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 dýchacích cest).

Dalšími známkami cévní okluze mohou být: náhlá bolest, otok a světle modré zbarvení končetin, akutní břicho.

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 kombinované hormonální kontracepce 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 uživatelék kombinované hormonální kontracepce se zvyšuje u žen s rizikovými faktory (viz tabulka). Omission 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, nesmí být kombinovaná hormonální kontracepce 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 kombinovanou hormonální kontracepci. 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 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 kombinované hormonální kontracepce
Migréna	Zvýšení frekvence nebo závažnosti migrény během používání kombinované hormonální kontracepce (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.

Další onemocnění, u nichž mohou být zasaženy krevní tepny, jsou systémový lupus erythematosus, hemolyticko-uremický syndrom a chronická zánětlivá střevní onemocnění (Crohnova choroba a ulcerózní kolitida).

Příznaky ATE

V případě příznaků má být ženě doporučeno, aby vyhledala naléhavou lékařskou péči a informovala zdravotnický personál, že užívá kombinovanou hormonální kontracepci.

Příznaky cévní mozkové příhody mohou zahrnovat:

- náhlou necitlivost nebo slabost obličeje, paže nebo dolní končetiny, 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

Rakovina prsu

Meta-analýza 54 epidemiologických studií ukázala, že existuje mírně zvýšené relativní riziko ($RR=1,24$) rakoviny prsu u žen, které v současné době užívají kombinovanou perorální kontracepci. Zvýšené riziko postupně mizí do deseti let po ukončení užívání kombinované perorální kontracepce. Protože je rakovina prsu u žen mladších 40 let vzácná, je zvýšený počet diagnóz rakoviny prsu žen, které v současné době užívají nebo užívaly kombinovanou perorální kontracepci, nízký ve srovnání s celkovým rizikem rakoviny prsu.

Karcinom děložního hrdla

Některé epidemiologické studie ukázaly, že dlouhodobé užívání hormonálních kontraceptiv ženami infikovanými lidským papilomavirem (HPV) představuje rizikový faktor pro rozvoj karcinomu cervixu. Nicméně dosud není jasné, do jaké míry je tento výsledek ovlivněn dalšími faktory (například rozdíly v počtu sexuálních partnerů nebo v používání bariérových kontracepčních metod), (viz též bod 4.4).

Jaterní tumory

Ve vzácných případech byly u uživatelék kombinované perorální kontracepce hlášeny benigní jaterní tumory a v ještě vzácnějších případech maligní jaterní tumory. V ojedinělých případech vedly tyto tumory k život ohrožujícímu nitrobršíšnímu krvácení. Objeví-li se silná bolest v nadbřišku, zvětšení jater nebo známky nitrobršíšního krvácení u ženy užívající kombinovanou perorální kontracepci, je třeba v diferenciální diagnóze vzít v úvahu možnost hepatálního tumoru.

Malignity mohou být život ohrožující nebo smrtelné.

Ostatní stavy

Hypertenze

U žen užívajících kombinovanou perorální kontracepci bylo hlášeno zvýšení krevního tlaku, zvláště u

starších žen a při dlouhodobém užívání. Studie ukázaly, že incidence hypertenze vzrůstá s obsahem progestinu. Ženám s anamnézou onemocnění způsobeného hypertenzí nebo s určitým renálním onemocněním má být doporučeno používání jiných kontracepčních metod (viz body 4.3 a 4.4 „Důvody pro okamžité ukončení užívání přípravku Omisson“).

Chloasma

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 kombinovaných perorálních kontraceptiv vyhnout slunění a expozici ultrafialovému záření.

Hereditární a získaný angioedém

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

Nepravidelné krvácení

Při užívání kombinovaných perorálních kontraceptiv se může objevit nepravidelné krvácení (špinění nebo krvácení z průniku), a to především během prvních měsíců užívání. Z toho důvodu má hledání příčiny nepravidelného krvácení smysl až po adaptačním intervalu přibližně tří cyklů. Typ a dávka progestinu mohou hrát významnou roli. 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, tak jako u jakéhokoli neobvyklého vaginálního krvácení. Pokud jsou oba stavy vyloučeny, může žena pokračovat v užívání přípravku Omisson nebo přejít na jinou hormonální kontracepci. Intermenstruační krvácení může být indikátorem snížení kontracepční účinnosti (viz body 4.2 a 4.5).

U některých žen nemusí dojít během intervalu bez užívání tablet ke krvácení z vysazení. Pokud nebyl přípravek Omisson užíván před prvním vynechaným krvácením dle instrukcí uvedených v bodě 4.2 nebo nedošlo-li ke krvácení z vysazení dvakrát, je třeba před dalším užíváním přípravku Omisson vyloučit těhotenství.

Po ukončení užívání hormonální kontracepce může trvat relativně dlouho, než se u ženy obnoví normální menstruační cyklus.

Snížení účinnosti

Kontracepční účinnost přípravku Omisson může být snížena

1. pokud byly vynechány tablety (viz bod 4.2),
2. pokud došlo ke zvracení nebo průjmu (viz bod 4.2),
3. pokud byly zároveň užívány určité jiné léčivé přípravky (viz bod 4.5).

Pokud je současně užívána perorální kontracepce a rostlinné přípravky s obsahem třezalky tečkované, je doporučeno používat doplňkovou nehormonální metodu kontracepce (viz bod 4.5).

Lékařské vyšetření/konzultace

Před prvním užíváním nebo znovuzahájením léčby přípravkem Omisson 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 upozornění (viz bod 4.4) a během užívání kombinované perorální kontracepce má být toto pravidelně opakováno. Zvláště mají být provedena tato vyšetření: měření krevního tlaku, vyšetření prsů, břicha, vnitřních i zevních pohlavních orgánů, včetně cervikální cytologie a patřičných laboratorních testů. Je důležité, aby byla žena upozorněna na informace o žilní a arteriální trombóze, včetně rizika přípravku Omisson v porovnání s dalšími typy kombinovaných hormonálních kontraceptiv, 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 infekcí HIV (AIDS) a dalšími sexuálně přenosnými chorobami.

Laktosa

Pacientky se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Poznámka: mají být konzultovány odborné informace k současně užívaným lékům, aby byly zjištěny možné interakce.

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 ke 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 Omisson před zahájením léčby těmito kombinovanými léčebnými režimy převést na alternativní antikoncepční metodu (např. antikoncepci obsahující pouze gestagen nebo nehormonální metody antikoncepce). Přípravek Omisson je možné znovu začít užívat 2 týdny po ukončení léčby těmito kombinovanými léčebnými režimy.

Interakce dienogestu a ethinylestradiolu, léčivých látek přípravku Omisson, s ostatními léčivými přípravky mohou zvyšovat nebo snižovat sérové koncentrace obou těchto pohlavních steroidů.

Snížené sérové koncentrace dienogestu/ethinylestradiolu mohou vést ke zvýšenému krvácení z průniku, nepravidelnému krvácení a snížení kontracepční účinnosti přípravku Omisson; zvýšené sérové hladiny dienogestu/ethinylestradiolu mohou vést ke zvýšení frekvence a závažnosti nežádoucích účinků.

Účinky jiných léčivých přípravků na přípravek Omisson

Následující léčivé látky mohou snižovat sérové koncentrace pohlavních steroidů obsažených v přípravku Omisson

- Léčivé přípravky, které zvyšují gastrointestinální motilitu (např. metoklopramid),
- mohou se objevit interakce s léčivými přípravky, které indukují mikrosomální enzymy, což může mít za následek zvýšenou clearance pohlavních hormonů a může vést ke krvácení z průniku a/nebo k selhání kontracepce.

Postup

Indukce enzymů může být pozorována již po několika dnech léčby. Maximální indukce enzymů je obvykle pozorována v průběhu několika týdnů. Po ukončení léčby může indukce enzymů přetrvávat po dobu okolo 4 týdnů.

Krátkodobá léčba

Ženy léčené léčivými přípravky, které indukují enzymy, mají dočasně používat bariérovou kontracepční metodu nebo použít jinou kontracepční metodu navíc k COC. Bariérová metoda musí být použita po celou dobu souběžně podávaného léku následujících 28 dnů po ukončení léčby.

Pokud léčba zasáhne do období ukončení užívání tablet COC ze stávajícího blistru, pak má užívání z dalšího blistru COC začít ihned po předchozím bez obvyklého intervalu bez užívání tablet.

Dlouhodobá léčba

Ženám, které dlouhodobě užívají léčivé látky, které indukují jaterní enzymy, má být doporučena jiná

spolehlivá nehormonální metoda antikoncepce.

V literatuře byly popsány následující interakce.

Látky zvyšující clearance COC (snižují účinnost COC indukci enzymů), např.:

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

Látky s variabilními účinky na clearance COC:

Mnoho kombinací inhibitorů HIV proteázy a nenukleosidových inhibitorů reverzní transkriptázy, včetně kombinací s inhibitory HCV může při současném podávání společně s COC zvýšit nebo snížit plazmatické koncentrace estrogenu nebo progestinů. Účinek těchto změn může být v některých případech klinicky významný.

Proto mají být prostudovány informace o přípravku k souběžné léčbě HIV/HCV, aby byly identifikovány potenciální interakce a příslušná doporučení. V případě jakýchkoliv pochybností mají ženy léčené inhibitory proteázy nebo nenukleosidovými inhibitory reverzní transkriptázy navíc používat bariérovou metodu kontracepce.

Látky snižující clearance COC (inhibitory enzymů)

Klinická relevance potenciálních interakcí s inhibitory enzymů není známa.

Prokázalo se, že etorikoxib v dávkách 60 až 120 mg denně zvyšuje plazmatickou koncentraci ethinylestradiolu 1,4 respektive až 1,6krát, pokud se užívá současně s kombinovanými hormonálními kontraceptivy obsahujícími 0,035 mg ethinylestradiolu.

Následující léčivé látky mohou zvyšovat sérové koncentrace pohlavních steroidů obsažených v přípravku Omisson

- léčivé látky, které inhibují sulfataci ethinylestradiolu ve střevní stěně, např. kyselina askorbová nebo paracetamol,
- atorvastatin (zvyšuje AUC ethinylestradiolu o 20 %),
- léčivé látky, které inhibují jaterní mikrosomální enzymy, jako je imidazol, antimykotika (např. flukonazol), indinavir nebo troleandomycin.

Účinky přípravku Omisson na jiné léčivé přípravky

Perorální kontraceptiva mohou mít vliv na metabolismus jiných léčivých látek. Mohou buď jejich plazmatické a tkáňové koncentrace zvýšit (např. cyklosporin) nebo snížit (např. lamotrigin).

- inhibici jaterních mikrosomálních enzymů a následným vzestupem sérové koncentrace léčivých látek, jako je diazepam (a některé další benzodiazepiny), cyklosporin, teofylin a glukokortikoidy nebo tizanidin,
- indukci jaterní glukuronidace a následnou redukcí sérových koncentrací např. klofibrátu, paracetamolu, morfinu, lorazepamu (a některých dalších benzodiazepinů) a lamotriginu.

Studie *in vitro* odhalily, že dienogest v relevantních koncentracích neinhibuje enzymy cytochromu P450, což znamená, že se v tomto ohledu neočekávají žádné lékové interakce.

Je třeba zkontrolovat SPC předepsaných léčivých přípravků kvůli možným interakcím s přípravkem Omisson.

Kvůli ovlivnění glukosové tolerance mohou být změněny požadavky na inzulin nebo perorální antidiabetika.

Laboratorní testy

Užívání kontracepčních steroidů může ovlivnit výsledky některých laboratorních testů, včetně biochemických parametrů jaterních, tyreoidálních, adrenálních a renálních funkcí, plazmatických hladin (vazebných) proteinů, např. kortikosteroidy vážící globulin a frakce lipidů/lipoproteinů, parametrů metabolismu sacharidů a parametrů koagulace a fibrinolýzy. Tyto změny však obvykle zůstávají v rozmezí normálních laboratorních hodnot.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Přípravek Omisson nemá být užíván během těhotenství.

Těhotenství musí být vyloučeno před zahájením užívání tohoto léčivého přípravku. Pokud během užívání tohoto léčivého přípravku dojde k otěhotnění, má být přípravek okamžitě vysazen.

Epidemiologické studie neodhalily zvýšené riziko vrozených vad u dětí narozených ženám užívajícím kombinovanou perorální kontracepci před otěhotněním a většina nedávných epidemiologických studií neukázala teratogenní vliv kombinované perorální kontracepce, která byla neúmyslně užívána v časných stádiích těhotenství. Tyto studie nebyly u přípravku Omisson provedeny.

Protože jsou k dispozici pouze omezené údaje o užívání přípravku Omisson během těhotenství, jeho negativní účinky na těhotenství a zdraví plodu nebo novorozence nelze určit. Nejsou k dispozici žádné relevantní epidemiologické údaje.

Studie na zvířatech odhalily nežádoucí účinky během těhotenství a kojení (viz bod 5.3). Na základě výsledků z těchto studií na zvířatech nelze vyloučit nežádoucí hormonální účinek léčivých látek. Přesto však obecná zkušenost s užíváním kombinovaných perorálních kontraceptiv během těhotenství neposkytuje důkazy o nežádoucích účincích u člověka.

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

Kojení

Přípravek Omisson nemá být užíván během kojení, protože může být sníženo množství mateřského mléka a malá množství léčivých látek mohou být vylučována do mateřského mléka. Pokud je to možné, má kojící matka používat nehormonální kontracepční metody, dokud své dítě plně neodstaví.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie vlivu na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly provedeny. U uživatelů COC nebyl žádný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje pozorován.

4.8 Nežádoucí účinky

Závažné nežádoucí účinky, viz bod 4.4.

Frekvence nežádoucích příhod hlášených v klinických studiích (N = 4942) užívání kombinace 2 mg dienogestu a 0,03 mg ethinylestradiolu k perorální kontracepci a k léčbě středně závažného akné jsou shrnuty v níže uvedené tabulce

Četnosti jsou definovány takto:

velmi časté ($\geq 1/10$)

časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$)

vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$)

velmi vzácné (<1/10000)
není známo (z dostupných údajů nelze určit)

V každé skupině četnosti jsou nežádoucí účinky seřazeny s klesající závažností.

Třída orgánových systémů (MedDRA)	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo
Infekce a infestace		vaginitida/ vulvovaginitida vaginální kandidóza nebo jiné mykotické vulvovaginální infekce	salpingo-ooforitida, infekce močového traktu, cystitida, mastitida, cervicitida, mykotické infekce, kandidóza, orální herpes, influenza, bronchitida, sinusitida, infekce horních cest dýchacích, virové infekce	
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)			děložní leiomyom, lipom prsu	
Poruchy krve a lymfatického systému			anemie	
Poruchy imunitního systému			hypersenzitivita	Exacerbace příznaků dědičného a získaného angioedému
Endokrinní poruchy			virilismus	
Poruchy metabolismu a výživy		zvýšená chuť k jídlu	anorexie	
Psychiatrické poruchy		depresivní nálada	deprese, duševní poruchy, insomnie, poruchy spánku, agresivita	změny nálady, snížení libida, zvýšení libida
Poruchy nervového systému	bolest hlavy	závratě, migréna	ischemická cévní mozková příhoda, cerebrovaskulární poruchy, dystonie	
Poruchy oka			suché oko, podrážděnost očí, oscilopsie, zhoršení zraku	intolerance kontaktních čoček
Poruchy ucha a labyrintu			náhlá hluchota, tinnitus, vertigo, zhoršení sluchu	

Srdeční poruchy			kardiovaskulární poruchy, tachykardie ¹	
Cévní poruchy		hypertenze, hypotenze	žilní tromboembolie (VTE), arteriální tromboembolie (ATE), plicní embolie, tromboflebitida, diastolická hypertenze, ortostatická oběhová dysregulace, návaly horka, varikózní žíly, žilní poruchy, bolest žil	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			astma, hyperventilace	
Gastrointestinální poruchy		abdominální bolest ² , nauzea, zvracení, průjem	gastritida, enteritida, dyspepsie	
Poruchy kůže a podkožní tkáně		akné, alopecie, kožní vyrážka ³ , pruritus ⁴	alergická dermatitida, atopická dermatitida/neurodermatitida, ekzém, psoriáza, hyperhidróza, chloasma, poruchy pigmentace /hyperpigmentace, seborrea, lupy, hirsutismus, kožní porucha, kožní reakce, celulitida, pavoučkový névus	urtikarie, erythema nodosum, erythema multiforme
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně			bolest zad, muskuloskeletální diskomfort, myalgie, bolest končetin	
Poruchy reprodukčního systému a prsu	bolest prsů ⁵	abnormální krvácení z vysazení ⁶ , intermenstruační krvácení ⁷ , zvětšení prsou ⁸ , otok prsou, dysmenorea, genitální/vaginální výtok, ovariální cysty, pánevní bolest	cervikální dysplazie, cysty v děložních adnexech, bolest v děložních adnexech, cysty v prsou, fibrocystická mastopatie, dyspareunie, galaktorea, poruchy menstruace	výtok z prsů
Vrozené, familiární a genetické vady			manifestace asymptomatického přídavného prsu	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		únava ⁹	bolest na hrudi, periferní edém, onemocnění podobné chřipce, zánět, horečka, podrážděnost	retence tekutin
Vyšetření		zvýšení tělesné hmotnosti	zvýšení hladin krevních triacylglycerolů, hypercholesterolemie, snížení tělesné hmotnosti, kolísání tělesné hmotnosti	

¹ zahrnuje zvýšenou srdeční frekvenci

² zahrnuje bolesti v dolní a horní části břicha, břišní diskomfort/nadýmání

- ³ zahrnuje makulární vyrážky
- ⁴ zahrnuje generalizovaný pruritus
- ⁵ zahrnuje prsní diskomfort a citlivost prsů
- ⁶ zahrnuje menoragii, hypomenoreu, oligomenoreu a amenoreu
- ⁷ sestává z vaginálního krvácení a metroragie
- ⁸ zahrnuje zvětšení/otok prsů
- ⁹ zahrnuje astenii a malátnost

Pro popis možných nežádoucích účinků byly vyjmenovány termíny nejvíce odpovídající MedDRA termínům. Synonyma nebo odpovídající onemocnění nejsou vyjmenovány, ale je také třeba vzít je v úvahu.

Popis vybraných nežádoucích účinků

U žen užívajících kombinovaná hormonální kontraceptiva 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.

U žen užívajících COC byly hlášeny následující závažné nežádoucí účinky, které jsou diskutovány v bodě 4.4:

Tumory

- u uživatelů perorálních kontraceptiv je zvýšena frekvence diagnózy rakoviny prsu. Protože rakovina prsu je u žen do 40 let věku vzácná, počet případů navíc je malý ve vztahu k celkovému riziku rakoviny prsu. Kauzální vztah k užívání kombinovaných perorálních kontraceptiv není znám. Více informací viz body 4.3 a 4.4.
- tumory jater (benigní a maligní)
- karcinom děložního hrdla

Jiné stavy

- venózní tromboembolická onemocnění
- arteriální tromboembolická onemocnění
- cerebrovaskulární příhody
- hypertenze
- hypertriglycerolemie (zvýšené riziko pankreatitidy při užívání COC)
- změny glukosové tolerance nebo vliv na periferní inzulinovou rezistenci
- poruchy funkce jater
- chloasma
- exogenní estrogeny mohou vyvolat nebo zhoršit příznaky dědičného a získaného angioedému
- výskyt nebo zhoršení stavů, jejichž spojení s užíváním COC není dosud jasné: žloutenka a/nebo pruritus ve spojení s cholestázou, tvorba žlučových kamenů, porfyrie, systémový lupus erythematosus, hemolyticko-uremický syndrom, Sydenhamova chorea, herpes gestationis, s otosklerózou související ztráta sluchu,
- Crohnova choroba, ulcerózní kolitida.

Interakce

Krvácení z průniku a/nebo selhání antikoncepčního účinku může být následkem interakcí jiných léků (induktorů enzymů) s perorální antikoncepcí (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 na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48
100 41 Praha 10

4.9 Předávkování

Akutní perorální toxicita ethinylestradiolu a dienogestu je velmi nízká. Pokud například dítě užije několik tablet obsahujících 2 mg dienogestu a 0,03 mg ethinylestradiolu najednou, je výskyt toxických příznaků nepravděpodobný.

Symptomy předávkování, které se v takovém případě mohou vyskytnout, jsou: nauzea, zvracení, citlivost prsou, závratě, abdominální bolest, ospalost/únava a u žen a mladých dívek vaginální krvácení. Specifická léčba se obvykle nevyžaduje. V případě potřeby je nutno podat podpůrnou léčbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: hormonální kontraceptiva k systémové aplikaci; progestiny a estrogeny, fixní kombinace

ATC kód: G03AA16

Omisson je antiandrogenní kombinovaný přípravek pro perorální kontracepci, obsahující progestogen dienogest a estrogen ethinylestradiol.

Kontrapeční účinek přípravku Omisson je založen na interakci různých faktorů, nejdůležitějším z nich je inhibice ovulace a změny ve vaginální sekreci.

Antiandrogenní účinek kombinace dienogestu a ethinylestradiolu je částečně založen na snížení sérových koncentrací androgenu. V multicentrické studii s kombinací dienogest/ethinylestradiol došlo ke zlepšení příznaků mírného až středně závažného akné a k příznivým účinkům na příznaky seborey.

Dienogest

Dienogest je derivát 19-nortestosteronu, který má ve srovnání s jinými syntetickými progestogeny *in vitro* 10-30krát nižší afinitu k progesteronovému receptoru. *In vivo* údaje u zvířat ukazují silný gestagenní a antiandrogenní účinek. Dienogest nemá *in vivo* významné androgenní, mineralokortikoidní nebo glukokortikoidní účinky.

Dávka dienogestu inhibující ovulaci byla definována 1 mg/den.

Ethinylestradiol

Ethinylestradiol je silný, perorálně účinný syntetický estrogen. Stejně jako přirozeně se vyskytující estradiol má ethinylestradiol proliferativní účinek na epitel ženských pohlavních orgánů. Stimuluje produkci cervikálního hlenu, redukuje jeho viskozitu a zlepšuje jeho průchodnost. Ethinylestradiol urychluje růst mlékovodů a potlačuje laktaci. Ethinylestradiol stimuluje retenci extracelulární tekutiny. Ethinylestradiol ovlivňuje parametry lipidového a sacharidového metabolismu, hemostázu, renin-angiotensin-aldosteronový systém a vazající proteiny séra.

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 hodiny po požití jedné tablety obsahující kombinaci dienogest/ethinylestradiol. Absolutní biologická dostupnost při podání v kombinaci s ethinylestradiolem je přibližně 96 %.

Distribuce

Dienogest je vázán na sérový albumin a neváže se na SHBG ani na kortikosteroidy vázající globulin (CBG). Přibližně 10 % celkové koncentrace dienogestu v séru je přítomno jako volný steroid. 90 % je nespecificky navázáno na albumin. Zdánlivý distribuční objem dienogestu je 37 až 45 l.

Biotransformace

Dienogest je metabolizován převážně hydroxylací a konjugací na metabolity endokrinologicky inaktivní. Tyto metabolity jsou velmi rychle z plazmy odstraňovány, takže v lidské plazmě kromě nezměněného dienogestu nemohou být metabolity detekovány ve významném množství. Celková clearance po jednorázovém podání (Cl/F) je 3,6 l/hodinu.

Eliminace

Hladiny dienogestu v séru se snižují s poločasem přibližně 9 hodin. Pouze nevýznamné množství dienogestu se vylučuje ledvinami v nezměněné formě. Poměr renálního a fekálního vylučování je 3:2 po perorálním podání dávky 0,1 mg/kg tělesné hmotnosti. Přibližně 86 % podané dávky je vyloučeno během 6 dnů, přičemž velká část, 42 %, se vyloučí močí během prvních 24 hodin.

Rovnovážný stav

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

Ethinylestradiol

Absorpce

Perorálně podaný ethinylestradiol je rychle a kompletně absorbován. Nejvyšší sérové koncentrace okolo 67 pg/ml je dosaženo během 1,5 až 4 hodin po podání tablet obsahujících kombinaci dienogest/ethinylestradiol. 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 %). Ethinylestradiol zvyšuje sérové koncentrace globulinu vázajícího pohlavní hormony (SHBG). Absolutní distribuční objem ethinylestradiolu je 2,8 až 8,6 l/kg.

Biotransformace

Ethinylestradiol je metabolizován presystémovou konjugací ve sliznici tenkého střeva a v játrech. Hlavní metabolickou cestou je aromatická hydroxylace, vzniká však také velké množství různých hydroxylovaných a methylovaných metabolitů, které jsou přítomny jako volné metabolity nebo konjugáty s kyselinou glukuronovou a sírovou. Ethinylestradiol podléhá enterohepatální cirkulaci.

Eliminace

Sérové hladiny ethinylestradiolu klesají ve dvou fázích s poločasem kolem 1 hodiny a 10 až 20 hodin. Ethinylestradiol se v nezměněné formě nevylučuje. Metabolity ethinylestradiolu jsou vylučovány močí a žlučí v poměru 4:6.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Při studiích reprodukční toxicity **dienogest** vykazoval typické gestagenní účinky, jako například zvýšené před a poimplantační ztráty, prodlužování gestace a novorozeneckou úmrtnost potomstva. Po podání velkých dávek dienogestu v pozdních stádiích gestace a během kojení byla snížena plodnost potomstva.

Profil toxicity **ethinylestradiolu** je dobře znám.

Výsledky studií s estrogeny provedené na zvířatech mají pro použití u lidí kvůli významným druhovým rozdílům pouze omezenou výpovědní hodnotu.

U laboratorních zvířat vykázal ethinylestradiol embryoletní účinek v relativně nízké dávce; byly pozorovány malformace urogenitálního traktu a feminizace samčích plodů.

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity a hodnocení kancerogenního potenciálu neodhalily žádné zvláštní riziko pro

člověka, s výjimkou informací již uvedených v jiných bodech tohoto SPC, a jsou všeobecně platné pro příjem perorálních kontraceptiv.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

Monohydrát laktosy

Magnesium-stearát

Kukuřičný škrob

Povidon K30

Potahová vrstva tablety:

Hypromelosa 2910

Makrogol

Oxid titaničitý (E171)

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 krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/PVDC/Al blistr, velikost balení: 1x21, 3x21 a 6x21 potahovaných tablet.

Balení může obsahovat pouzdro na blistr.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Egis Pharmaceuticals PLC

Keresztúri út 30-38

1106 Budapešť

Maďarsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

17/119/14-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 16. 4. 2014

Datum posledního prodloužení registrace: 16. 12. 2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

17. 10. 2022