

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Ditinell 0,060 mg/0,015 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna žlutá aktivní tableta obsahuje gestodenum 0,060 mg a ethinylestradiolum 0,015 mg.
Bílá placebo tableta neobsahuje léčivé látky.

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna žlutá aktivní tableta obsahuje 57,61 mg monohydrátu laktosy a 0,042 mg sójového lecithinu.
Jedna bílá placebo tableta obsahuje 70,897 mg monohydrátu laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Ditinell: aktivní tablety jsou žluté, kulaté, hladké, potahované tablety o průměru 5,5 mm.

Tablety placebo jsou bílé, kulaté, bikonvexní tablety o průměru 5,5 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Perorální kontracepce.

Rozhodnutí předepsat přípravek Ditinell 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 Ditinell v porovnání s dalšími přípravky kombinované hormonální kontracepce (viz body 4.3 a 4.4).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Tablety se musí užívat každý den přibližně ve stejnou dobu, v pořadí vyznačeném na blistru a podle potřeby se zapíjejí tekutinou. Užívání tablet je nepřerušované. Užívá se jedna tableta denně po dobu 28 po sobě následujících dnů. Užívání z nového blistru začíná následující den po ukončení užívání tablet z předešlého blistru. Ke krvácení z vysazení obvykle dojde 2. až 3. den užívání tablet placebo (poslední řada) a nemusí být ukončeno v době zahájení užívání z dalšího blistru.

Jak zahájit užívání přípravku Ditinell

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

Užívání tablet se zahájí první den přirozeného cyklu ženy (tj. první den jejího menstruačního

krvácení).

- Přechod z kombinovaného hormonálního kontraceptiva (kombinovaného perorálního kontraceptiva (COC), vaginálního kroužku nebo transdermální náplasti)

Žena by měla zahájit užívání přípravku Ditinell nejlépe následující den po užití poslední aktivní tablety (poslední tableta obsahující léčivé látky) jejího předchozího COC, ale nejpozději v den následující po obvyklém intervalu bez užívání tablet nebo po období užívání placebo-tablet předchozího COC. V případě použití vaginálního kroužku nebo transdermální náplasti, má žena zahájit užívání přípravku Ditinell nejlépe v den jejich odstranění, ale nejpozději v době, kdy by mělo dojít k jejich další aplikaci/zavedení.

- Přechod z kontracepční metody obsahující pouze progestagen (pilulka s progestagenem, injekce, implantát) nebo z nitroděložního systému uvolňujícího progestagen (IUS).

Žena může být převedena z pilulky s progestagenem 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 současné použití bariérové metody kontracepce po dobu prvních 7 dnů užívání tablet.

- 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

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 současně použila bariérovou metodu kontracepce po dobu prvních 7 dnů. 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.

Kojící ženy viz bod 4.6.

Postup při vynechání tablet

Na tablety placebo z poslední (4.) řady blistru nemůže být brán zřetel. Mají však být zlikvidovány, aby se zabránilo nechtěnému prodlužování fáze s tabletami placebo. Následující doporučení se týká pouze **vynechání aktivních 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 dvěma základními pravidly:

1. Užívání tablet nesmí být nikdy přerušeno na dobu delší než 4 dny.
2. K dosažení odpovídající suprese hypothalamo-hypofyso-ovariální osy je třeba 7 dnů nepřerušného užívání tablet.

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

- Den 1-7

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 zvážit možnost otěhotnění. Čím více tablet bylo vynecháno a čím blíže byly tyto tablety k fázi užívání tablet placeba, tím větší je riziko otěhotnění.

- Den 8-14

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. Vynechala-li však žena více než 1 tabletu, je třeba doporučit zvláštní kontracepční opatření po dobu 7 dnů.

- Den 15-24

Vzhledem k nadcházející fázi užívání tablet placeba 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, dokud neužije všechny aktivní tablety. Čtyři tablety placeba z poslední řady je nutno vyřadit. Užívání z následujícího blistru (blistru) pak zahájí okamžitě po využití předchozího, tzn., mezi blistry není žádná přestávka. Krvácení z vysazení se pravděpodobně dostaví až po využití druhého blistru, ale během užívání tablet může dojít ke špinění nebo krvácení z průniku.
2. Ženě lze také poradit, aby přerušila užívání tablet ze stávajícího blistru. Pak má užívat tablety placeba z poslední řady, 4 dny včetně dní kdy zmeškala tablety a poté následně začala užívat z dalšího blistru.

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

Postup v případě gastrointestinálních poruch

V případě závažnějších gastrointestinálních poruch (například zvracení nebo závažnějšího průjmu) nemusí dojít k úplnému vstřebání a je třeba dalších kontracepčních opatření.

Dojde-li během 3 až 4 hodin po užití aktivní tablety ke zvracení, je třeba co nejdříve užít novou (náhradní) tabletu. Nová tableta se má, pokud možno, užít do 12 hodin od obvyklé doby užívání. Pokud uplynulo více než 12 hodin, lze aplikovat postup při vynechání tablety uvedený v bodě 4.2 „Postup při vynechání tablet“. Nechce-li žena měnit obvyklé schéma užívání tablet, musí užít zvláštní tabletu(y) z jiného blistru.

Jak oddálit krvácení

Přeje-li si žena oddálit krvácení, musí pokračovat v užívání tablet z dalšího blistru přípravku Ditinell bez užívání tablet placeba z aktuálního blistru. Tak lze pokračovat podle přání až do využití druhého blistru. Během této doby může žena pozorovat krvácení z průniku nebo špinění. Po užití 4 tablet placeba pak žena opět pokračuje v pravidelném užívání přípravku Ditinell.

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 blistru ke krvácení z průniku a špinění (podobně jako při oddálení periody).

Způsob podání
Perorální podání.

4.3 Kontraindikace

Kombinovaná perorální kontraceptiva (COC) nelze užívat, je-li u pacientky diagnostikován některý z dále uvedených 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)
 - žilní tromboembolismus – současný žilní tromboembolismus (léčený pomocí antikoagulancií) nebo VTE v anamnéze (např. hluboká žilní trombóza [DVT] nebo plicní embolie [PE]);
 - známá dědičná nebo získaná predispozice pro žilní tromboembolismus, jako je rezistence na APC (včetně faktoru V Leiden), deficit antitrombinu III, deficit proteinu C, deficit proteinu S;
 - velký chirurgický zákrok s déletrvající imobilizací (viz bod 4.4) ;
 - vysoké riziko žilního tromboembolismu v důsledku přítomnosti více rizikových faktorů (viz bod 4.4);
- Přítomnost nebo riziko arteriálního tromboembolismu (ATE)
 - arteriální tromboembolismus – současný arteriální tromboembolismus, anamnéza arteriálního tromboembolismu (např. infarkt myokardu) nebo prodromální stav (např. angina pectoris);
 - cerebrovaskulární onemocnění – současná cévní mozková příhoda, anamnéza cévní mozkové příhody nebo prodromálního stavu (např. tranzitorní ischemická ataka, TIA);
 - známá hereditární nebo získaná predispozice k arteriálnímu tromboembolismu, jako je hyperhomocysteinémie a antifosfolipidové protilátky (antikardiolipinové protilátky, lupus antikoagulans);
 - anamnéza migrény s fokálními neurologickými příznaky;
 - vysoké riziko arteriálního tromboembolismu v důsledku vícečetných rizikových faktorů (viz bod 4.4) nebo přítomnosti jednoho závažného rizikového faktoru, jako je:
 - diabetes mellitus s cévními příznaky;
 - závažná hypertenze;
 - závažná dyslipoproteinémie.
- Pankreatitida současná nebo v anamnéze spojená se závažnou hypertriglyceridémií
- 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 nediagnostikovanou příčinou.
- Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Osoby alergické na arašídý nebo sóju (lecitin)
- Přípravek Ditinell 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).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Upozornění

Obecně

Ženy je třeba upozornit, že COC nechrání před HIV (AIDS) nebo jinými sexuálně přenosnými infekcemi (STI).

Pokud jsou přítomna jakákoli onemocnění nebo rizikové faktory uvedené níže, má být vhodnost přípravku Ditinell 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 Ditinell ukončit. Kombinovaná hormonální antikoncepce má být přerušena v případě podezření nebo potvrzení VTE nebo ATE. V případě zahájení antikoagulační terapie má být z důvodu teratogenity antikoagulační léčby (kumariny) zahájena odpovídající alternativní antikoncepce.

Riziko žilního tromboembolismu (VTE)

Užívání jakékoli kombinované hormonální antikoncepce (CHC) zvyšuje riziko žilního tromboembolismu (VTE) ve srovnání s jejím neužíváním. **Přípravky, které obsahují levonorgestrel, norgestimát nebo norethisteron jsou spojovány s nejnižším rizikem VTE. Další přípravky, jako je Ditinell mohou mít až dvakrát vyšší úroveň rizika. Rozhodnutí používat jakýkoli 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 Ditinell, 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 trvající 4 týdny nebo déle.**

U žen, které neužívají CHC 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 jejích základních rizikových faktorech (viz níže).

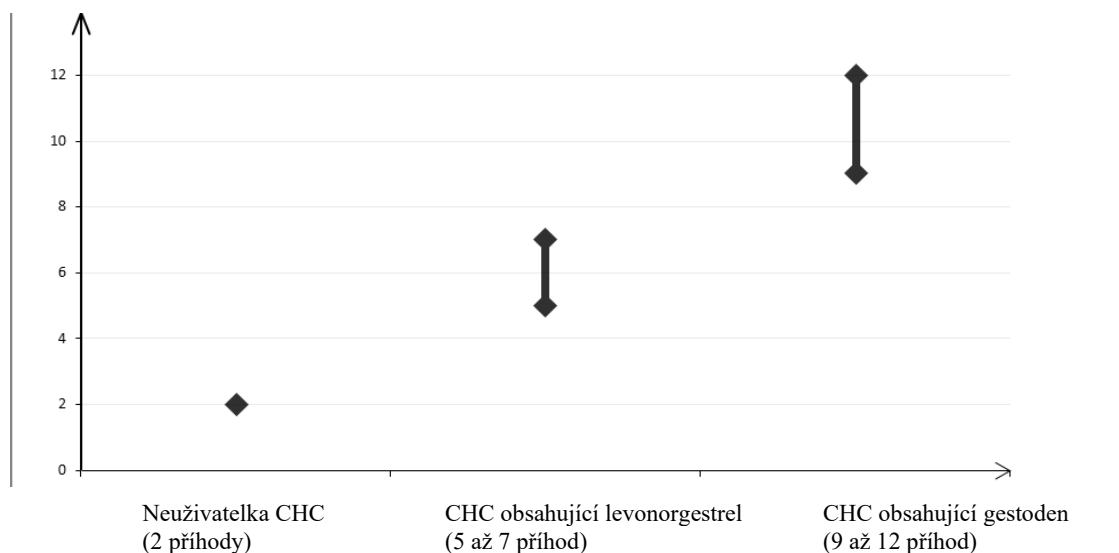
Odhaduje se¹, že z 10000 žen, které používají CHC obsahující gestoden, se u 9 až 12 žen vyvine VTE během jednoho roku; v porovnání s přibližně 6² případy u žen, které používají CHC obsahující levonorgestrel.

V obou případech je tento počet VTE za rok menší, než počet očekávaný u žen během těhotenství nebo po porodu.

VTE může být fatální v 1 až 2 % případů.

Počet příhod VTE na 10000 žen za rok

Počet příhod
VTE



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

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

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

Rizikové faktory VTE

Riziko žilních tromboembolických komplikací u uživatelůk CHC se může podstatně zvyšovat u ženy, která má další rizikové faktory, zvláště pokud je přítomno více rizikových faktorů (viz tabulka). Přípravek Ditinell 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 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. Poznámka: dočasná imobilizace, včetně cestování letadlem >4 hodiny může být také rizikovým faktorem VTE, zvláště u žen s dalšími rizikovými faktory	V těchto situacích je doporučeno ukončit užívání pilulky (v případě plánovaného chirurgického výkonu minimálně 4 týdny předem) a nezačínat užívání do dvou týdnů po kompletní remobilizaci. Má se použít další antikoncepční metoda pro zabránění nechtěnému těhotenství. Antitrombotická léčba má být zvážena, pokud přípravek Ditinell nebyl předem vysazen.
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	Zhooubné onemocnění, systémový lupus erythematoses, 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 má být ženě doporučeno, aby vyhledala naléhavou lékařskou péči a informovala lékaře, že užívá CHC.

Příznaky hluboké žilní trombózy (DVT) mohou zahrnovat:

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

Příznaky plicní embolie (PE) mohou zahrnovat:

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

Některé z těchto příznaků (např. „dušnost“, „kašel“) nejsou specifické a mohou být nesprávně interpretovány jako častější nebo méně závažné příhody (např. infekce dýchacího traktu).

Dalšími známky 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 Ditinell 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 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, 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 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, hyperhomocysteinémie, chlopenní srdeční vada a fibrilace síní, dyslipoproteinémie a systémový lupus erythematodes.

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.

Lékařské vyšetření/sledování

Před prvním užíváním nebo znovuzahájením užívání přípravku Ditinell 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). Je důležité, aby byla žena upozorněna na informace o žilní a arteriální trombóze, včetně rizika přípravku Ditinell 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 je třeba upozornit, že perorální kontraceptiva je nechrání před HIV infekcí (AIDS) ani dalšími sexuálně přenosnými chorobami.

Tumory

Karcinom děložního čípku

V některých epidemiologických studiích bylo uvedeno zvýšené riziko karcinomu děložního hrdla při dlouhodobém užívání COC (>5 let), ale stále pokračují spory o tom, do jaké míry toto zjištění souvisí s vedlejšími vlivy sexuálního chování a dalšími faktory, jako je lidský papillomavirus (HPV).

Rakovina prsu

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 uživatelů COC je malé ve vztahu k celkovému riziku karcinomu prsu.

Tyto studie neposkytují důkaz kauzality. Příčinou pozorovaného zvýšení rizika karcinomu prsu u uživatelů COC může být časnější diagnóza, biologický účinek COC nebo kombinace obojího. Karcinom prsu diagnostikovaný u současných nebo minulých uživatelů bývá klinicky méně pokročilý než karcinom u žen, které COC nikdy neužívaly.

Jaterní tumory

Ve vzácných případech byly u uživatelů COC diagnostikovány benigní jaterní tumory a ještě vzácněji maligní jaterní tumory. V ojedinělých případech vedly tyto tumory k život ohrožujícímu nitrobršíšnému krvácení. Objeví-li se silná bolest v nadbršíšku, zvětšení jater nebo známky nitrobršíšného krvácení u ženy užívající COC, je třeba v diferenciální diagnóze vzít v úvahu možnost hepatálního tumoru.

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.

Přerušení užívání COC může být nevyhnutelné při akutních a chronických poruchách jaterních funkcí na dobu, než se markery jaterních funkcí vrátí k normálním hodnotám. Přerušování užívání COC rovněž vyžaduje recidiva cholestatické žloutenky a/nebo s cholestázou souvisejícího pruritu, které se poprvé objevily v těhotenství nebo během dřívějšího užívání pohlavních steroidů.

Přestože bylo u mnoha žen užívajících kombinovaná perorální kontraceptiva zaznamenáno lehké zvýšení krevního tlaku, klinicky významný vzestup je vzácný. Pokud se v průběhu užívání COC objeví přetrvávající klinická hypertenze, COC musí být vysazeno a hypertenze léčena. Uzná-li lékař za vhodné, může být kombinované perorální kontraceptivum opět nasazeno, jestliže lze antihypertenzní terapií dosáhnout normálních hodnot krevního tlaku.

O zhoršení nebo prvním projevu následujících stavů se hovoří v souvislosti jak s těhotenstvím, tak užíváním kombinovaných perorálních kontraceptiv, ale průkaz souvislosti s kombinovanými perorálními kontraceptivy je nepřesvědčivý: žloutenka a/nebo svědění související s cholestázou, žlučové kameny, porfyrie, systémový lupus erythematodes, hemolyticko-uremický syndrom, Sydenhamova chorea, těhotenský herpes, ztráta sluchu způsobená otosklerózou.

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

COC mohou mít vliv na periferní rezistenci na inzulin a na glukosovou toleranci. Proto musí být diabetičky, zvláště na začátku užívání COC, pečlivě sledovány.

V souvislosti s užíváním COC bylo hlášeno zhoršení endogenní deprese, epilepsie (viz bod 4.5 interakce), Crohnovy choroby a ulcerativní kolitidy.

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.

Snížení účinnosti

Účinnost COC může být snížena např. při vynechání tablety (viz bod 4.2), v případě gastrointestinálních poruch během užívání aktivních tablet (viz bod 4.2), nebo současně užívaných léků (viz bod 4.5).

Snížení kontroly cyklu

Při užívání všech COC se může objevit nepravidelné krvácení (špinění nebo krvácení z průniku), 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, včetně možné kyretáže.

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

Laktosa

Jedna žlutá (aktivní) tableta tohoto přípravku obsahuje 57,61 mg, jedna bílá (placebo) tableta obsahuje 70,897 mg laktosy. Pacientky se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento přípravek užívat.

Sója (lecitin)

Žlutá (aktivní) tableta obsahuje 0,042 mg lecitinu (sója), proto pacientky, které jsou alergické na arašidy nebo sóju, nemají tento přípravek užívat.

Sodík

Bílá (placebo) tableta obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Poznámka: aby byly zjištěny možné interakce, mají být prostudovány příbalové informace současně užívaných léků.

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 Ditinell před zahájením léčby těmito kombinovanými léčebnými režimy převést na alternativní antikoncepční metodu (např. na antikoncepci obsahující pouze gestagen

nebo na nehormonální metody antikoncepce). Přípravek Ditinell je možné znovu začít užívat 2 týdny po ukončení léčby těmito kombinovanými léčebnými režimy.

- Účinky jiných léčivých přípravků na přípravek Ditinell

Interakce se mohou objevit s léky, 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

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.

Krátkodobá léčba

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

Dlouhodobá léčba

Pokud je žena na dlouhodobé léčbě léčivou látkou, která indukuje jaterní enzymy, doporučuje se používat jinou spolehlivou nehormonální kontracepci.

V literatuře byly popsány následující interakce.

Látky zvyšující clearance COC (snižují účinnost COC enzymovou indukcí) například:

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

Látky s různými účinky na clearance COC:

Při současném podávání společně s COC mnoho kombinací inhibitorů HIV proteázy a nenukleosidových inhibitorů reverzní transkriptázy včetně kombinací s HCV inhibitory může snižovat nebo zvyšovat plazmatické koncentrace estrogenu nebo progesteronu. 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 možné interakce, a příslušná doporučení. V případě jakýchkoliv pochyb mají ženy, které jsou na léčbě inhibitory proteázy nebo nenukleosidovými inhibitory reverzní transkriptázy, navíc použít bariérovou kontracepční metodu.

Látky snižující clearance COC (enzymové inhibitory):

Klinický význam potenciálních interakcí s enzymovými inhibitory zůstává neznámý.

Souběžné podávání silných inhibitorů CYP3A4 může zvýšit plazmatickou koncentraci estrogenu nebo progesteronu nebo obou hormonů

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

Účinky přípravku Ditinell na jiné léčivé přípravky

- Kombinovaná perorální kontraceptiva (COC) mohou ovlivnit metabolismus jiných léčivých látek. Mohou jejich plazmatické a tkáňové koncentrace buď zvyšovat (např. cyklosporinu) nebo snižovat (např. lamotriginu).
- Klinické údaje ukazují, že ethinylestradiol inhibuje clearance substrátů CYP1A2, což vede k mírnému (např. theofylin) nebo střednímu (např. tizanidin) vzestupu jejich plazmatických

koncentrací.

- Laboratorní vyšetření

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Přípravek Ditinell se nemá užívat během těhotenství.

Pokud během užívání přípravku Ditinell dojde k těhotenství, další užívání musí být okamžitě ukončeno.

Rozsáhlé epidemiologické studie však nezaznamenaly zvýšené riziko vrozených vad u dětí narozených ženám užívajícím kombinovaná perorální kontraceptiva (COC) před otěhotněním, ani teratogenní vliv COC neúmyslně užívaných v časném těhotenství.

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

Kojení

Kojení může být ovlivněno COC, která mohou snižovat množství a měnit složení mateřského mléka. Z toho důvodu se užívání COC obecně nedoporučuje, dokud kojící matka dítě zcela neodstaví. Malá množství kontracepčních steroidů a/nebo jejich metabolitů mohou být vylučována do mléka během jejich užívání. Tato množství mohou mít vliv na dítě.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Ditinell nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Během užívání COC byly hlášeny následující nežádoucí účinky:

Pro závažné nežádoucí účinky u žen užívajících COC viz bod 4.4

Během klinických studií byla u 15 % pacientek pozorována amenorea (viz bod 4.4).

Mezi nejčastější (>10 %) nežádoucí účinky, které uváděly pacientky během fáze III studie a v rámci postmarketingových zkušeností s přípravkem, patřily bolesti hlavy včetně migrén a krvácení/špinění.

Během užívání COC byly u žen zaznamenány další nežádoucí účinky:

	Časté (≥100 až <1/10)	Méně časté (≥1/1000 až <1/100)	Vzácné (≥1/10000 až <1/1000)	Velmi vzácné (<1/10000)	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
Infekce a infestace	Vaginitida včetně vaginální kandidózy				

Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)				Hepatocelulární karcinom a benigní nádory jater (např. fokální nodulární hyperplazie, jaterní adenom)	
Poruchy imunitního systému			Anafylaktické /anafylaktoidní reakce s velmi vzácnými případy urtikarie, angioedému, vážné oběhové a respirační poruchy	Exacerbace systémového lupus erythematosus	Exacerbace příznaků dědičného a získaného angioedému
Poruchy metabolismu a výživy		Změny chuti k jídlu (zvýšení či snížení)	Intolerance glukosy	Exacerbace porfyrie	
Psychiatrické poruchy	Změny nálad včetně deprese, změny libida,				
Poruchy nervového systému	Nervozita, závratě			Exacerbace chorey	
Poruchy oka			Intolerance kontaktních čoček	Zánět optického nervu, trombóza sítnicové žíly	
Cévní poruchy		Zvýšení krevního tlaku	VTE nebo ATE		
Gastrointestinální poruchy	Nauzea, zvracení, bolest břicha	Křeče v břiše, nadýmání		Pankreatitis	
Poruchy jater a žlučových cest			Cholestatická žloutenka	Žlučové kameny, cholestáza ¹ , poruchy jater a žlučových cest (např. hepatitida, abnormální funkce jater)	

Poruchy kůže a podkožní tkáně	Akné	Vyrážka, chloasma (melasma) s rizikem přetrvávání, hirsutismus, alopecie	Erythema nodosum	Erythema multiforme	
Poruchy ledvin a močových cest				Hemolyticko-uremický syndrom	
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Bolest prsů, citlivost, zvětšení, sekrece, dysmenorea, změny menstruace, změna sliznice cervixu (ectopie), ektropie a sekrece				
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Zadržování tekutin / edém				
Vyšetření	Změny tělesné hmotnosti (zvýšení či snížení)	Změny sérových hladin lipidů včetně hypertriglyceridémie			

¹ COC mohou zhoršovat stávající žlučové kameny a cholestázu.

Popis vybraných nežádoucích účinků

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.

Následující závažné nežádoucí účinky, které byly popsány u žen užívajících COC, jsou rozvedeny v bodě 4.4:

- Hypertenze
- Jaterní tumory
- Výskyt nebo zhoršení stavů, pro které spojení s užíváním COC není jednoznačné: Crohnova choroba, ulcerativní kolitida, epilepsie, migréna, děložní myomy, porfyrie, systémový lupus erythematodes, herpes gestationis, Sydenhamova chorea, hemolyticko-uremický syndrom, cholestatická žloutenka
- Chloasma
- Akutní nebo chronické poruchy funkce jater si mohou vyžádat přerušování užívání COC, dokud se hodnoty ukazatelů jaterní funkce nevrátí do normálních hodnot.
- Exogenní estrogeny mohou vyvolat nebo zhoršit příznaky dědičného a získaného angioedému.

U uživatelů perorálních kontraceptiv je lehce zvýšena frekvence diagnózy 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. Další informace viz body 4.3 a 4.4.

Interakce

Následkem interakcí jiných léků (enzymových induktorů) s perorální kontracepcí může být krvácení z průniku a/nebo selhání kontracepčního účinku (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

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

4.9 Předávkování

S předávkováním přípravkem Ditinell nejsou dosud žádné zkušenosti. Na základě zkušeností s ostatními perorálními kombinovanými kontraceptivy by se v tomto případě mohly vyskytnout tyto příznaky: nevolnost, zvracení a u mladých dívek slabé vaginální krvácení. Neexistují žádná antidota a další léčba má být symptomatická.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: hormonální kontraceptiva pro systemické užití; progestageny a estrogeny, fixní kombinace

ATC kód: G03AA10

Celkový Pearl index (těhotenství v důsledku selhání metody + těhotenství z důvodu selhání pacienta) pro gestoden/ethinylestradiol 60/15 µg je 0,24 (95% CI 0,04-0,57).

Antikoncepční účinek COC je založen na interakci různých faktorů, z nichž inhibice ovulace a změny endometria jsou považovány za nejdůležitější.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Gestoden

Absorpce

Perorálně podaný gestoden je rychle a úplně absorbován. Absolutní biologická dostupnost je okolo 100 %. Po jednotlivé perorální dávce 60 µg gestodenu je přibližně do 1 hodiny dosaženo maximální koncentrace v séru 2 ng/ml. Dosažené plasmatické koncentrace jsou přímo závislé na koncentracích SHBG.

Distribuce

Zdánlivý distribuční objem po jednotlivé dávce 60 µg gestodenu je 1,4 l/kg. V plasmě je 30 % gestodenu vázáno na albumin a 50 až 70 % na globulin vážící pohlavní hormony SHBG.

Biotransformace

Gestoden je úplně metabolizován metabolickými cestami steroidů. Metabolická clearance séra po

jednotlivé dávce 60 µg gestodenu dosahuje 0,8 ml/min/kg. Vznikající neúčinné metabolity jsou vylučovány močí (60%) a stolicí (40%).

Eliminace

Zdánlivý poločas vylučování gestodenu je okolo 13 hodin. Po současném podání s ethinylestradiolem se poločas prodlužuje na 20 hodin.

Linearita/nelinearita

Po opakovaném podávání kombinace gestoden/ethinylestradiol se plasmatické hladiny zvýší přibližně 2 až 4násobně.

Ethinylestradiol

Absorpce

Při perorálním dávkování se ethinylestradiol rychle a zcela vstřebává. Po užití dávky obsahující 15 µg je vrcholových plasmatických koncentrací 30 µg /ml dosahováno do 1 až 1,5 hodiny. Ethinylestradiol významně podléhá efektu prvního průchodu játry, přičemž existují velké interindividuální odchylky. Absolutní biologická dostupnost je přibližně 45 %.

Distribuce

Zdánlivý distribuční objem ethinylestradiolu je 15 l/kg a vazba na plasmatické proteiny je přibližně 98 %. Ethinylestradiol indukuje jaterní syntézu globulinu vázícího pohlavní hormon (SHBG) a globulinu vázícího kortikoidy (CBG). Během léčby za užití 15 µg ethinylestradiolu se plasmatická koncentrace SHBG zvyšuje z 86 na přibližně 200 nmol/l.

Biotransformace

Ethinylestradiol je plně metabolizován (plasmatická clearance metabolitů je přibližně 10 ml/min/kg). Vzniklé metabolity jsou vylučovány močí (40 %) a stolicí (60 %).

Eliminace

Poločas vylučování ethinylestradiolu je přibližně 15 hodin. Jen malá frakce ethinylestradiolu je vylučována v nezměněné formě. Metabolity ethinylestradiolu jsou vylučovány močí a žlučí v poměru 4:6.

Linearita/nelinearita

Ustáleného stavu se dosahuje ve 2. polovině léčebného cyklu a sérové hladiny ethinylestradiolu dosahují faktoru akumulace od 1,4 do 2,1.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Gestoden a ethinylestradiol nejsou genotoxické. Studie karcinogenity se samostatným ethinylestradiolem nebo v kombinaci s nejrůznějšími gestageny neprokazují žádné konkrétní karcinogenní riziko pro ženy při užívání dle indikací pro antikoncepci. Je však nutno mít na paměti, že pohlavní hormony mohou zrychlovat růst určitých hormonálně závislých tkání a tumorů.

Studie reprodukční toxicity na plodnost, vývoj plodu nebo schopnost reprodukce se samostatným ethinylestradiolem nebo v kombinaci s gestageny neprokázaly žádné nežádoucí účinky na člověka při doporučeném užívání.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Aktivní tablety (žluté)

Jádro tablety:

monohydrát laktosy
mikrokrytalická celulóza (E460)
draselná sůl polakrilinu
magnesium-stearát (E572)

Potahová vrstva tablety:

částečně hydrolyzovaný polyvinylalkohol
oxid titaničitý (E171)
sójový lecithin (E322)
mastek
žlutý oxid železitý (E172)
xanthanová klovatina (E415)

Placebo tablety (bílé)

monohydrát laktosy
povidon 25 (E1201)
sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A)
koloidní bezvodý oxid křemičitý (E551)
oxid hlinitý
magnesium-stearát (E572)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání. Uchovávejte blistr v krabičce, aby byl chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Průhledný až mírně neprůhledný PVC/PVDC-Al blistr.

Velikost balení:

1x28 potahovaných tablet (24 aktivních tablet plus 4 tablety placebo)
3x28 potahovaných tablet (24 aktivních tablet plus 4 tablety placebo)
6x28 potahovaných tablet (24 aktivních tablet plus 4 tablety placebo)

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

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
1106 Budapešť, Keresztúri út 30-38.
Maďarsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

17/315/14-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 1. 10. 2014
Datum posledního prodloužení registrace: 27. 12. 2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

20. 10. 2022