

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Calleto 2 mg/0,03 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 2 mg dienogestu a 0,03 mg ethinylestradiolu.

Pomocné látky se známým účinkem: monohydrát laktózy (54,6 mg), glukóza (0,085 mg), sójový lecithin (0,031 mg)

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

Bílá nebo téměř bílá kulatá bikonvexní potahovaná tableta

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

- Perorální antikoncepce

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 Calleto 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 Calleto v porovnání s dalšími přípravky kombinované hormonální antikoncepce CHC (viz body 4.3 a 4.4).

4.2 Dávkování a způsob podání

Způsob podání

Perorální podání.

Dávkování

Při správném užívání kombinované perorální antikoncepce se její selhání pohybuje okolo 1 % za rok. Četnost selhání se může zvýšit, pokud dojde k zapomenutí užití tablety nebo se tablety užívají nesprávným způsobem.

Jak užívat přípravek Calleto

Tablety se užívají každý den v přibližně stejnou dobu, zapíjejí se podle potřeby tekutinou. Během 21 po sobě jdoucích dnů se užívá jedna tableta denně. Užívání z nového balení začíná po sedmidenním intervalu bez užívání tablet, během kterého obvykle dojde ke krvácení z vysazení, které se objeví zhruba za 2-3 dny po užití poslední tablety a nemusí být ukončeno před zahájením užívání z dalšího balení.

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

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

Jak zahájit užívání přípravku Calleto

Nepředcházelo-li užívání hormonální antikoncepce (v předchozím měsíci)

Užívání tablet se zahájí první den menstruačního cyklu ženy (první den menstruace se počítá jako Den 1). Zahájit lze i během 2.-5. dne, ale doporučuje se použít navíc během prvních 7 dnů prvního cyklu bariérovou metodu kontracepce.

Přechod z jiné kombinované hormonální antikoncepce (kombinované perorální antikoncepce/COC, vaginálního kroužku, transdermální náplasti)

Užívání přípravku Calleto má být zahájeno nejlépe hned následující den po užití poslední tablety obsahující hormon předchozí antikoncepce, nejpozději však v den následující po obvyklém intervalu bez užívání tablet, nebo po období užívání placebo tablet předchozí antikoncepce. V případě vaginálního kroužku nebo transdermální náplasti má žena začít užívat Calleto nejlépe v den jejich odstranění a nejpozději v den, kdy by mělo dojít k jejich další aplikaci.

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

Žena může být převedena z minipilulky kdykoliv (z implantátu nebo z IUS v den jeho vyjmutí, z injekcí v den, kdy by měla být aplikována další injekce), ale ve všech těchto případech je třeba doporučit, aby během prvních 7 dnů užívání tablet byla navíc používána bariérová metoda kontracepce.

Užívání po potratu v prvním trimestru

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

Užívání po porodu nebo po potratu ve druhém trimestru

Kojící ženy viz bod 4.6.

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

Postup při vynechání tablet

Pokud se užití tablety zpozdí o **méně než 12 hodin**, nejsou nutná další antikoncepční opatření. Přípravek má být užit co nejdříve a následující tablety mají být užity v obvyklou dobu.

Je-li užití tablety opožděno o **více než 12 hodin**, může být antikoncepční účinek narušen. V takovém případě musí být dodržena následující pravidla:

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

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

První týden

Pacientka má 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. Jestliže však již v předcházejících 7 dnech došlo k sexuálnímu styku, těhotenství nelze vyloučit. Čím více tablet bylo vynecháno a čím blíže byly tyto tablety k pravidelnému intervalu bez užívání, tím větší je riziko otěhotnění.

Druhý týden

Pacientka má 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 během předchozích 7 dnů užívala tablety pravidelně, nejsou další kontracepční opatření nutná. Není-li tomu tak, nebo vynechala-li žena více než 1 tabletu, je třeba během následujících 7 dnů použít další kontracepční opatření.

Třetí týden

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

1. Pacientka musí užít poslední vynechanou tabletu okamžitě, jakmile si chybu uvědomí, i kdyby to znamenalo užití dvou tablet současně. Poté pokračuje v užívání tablet v obvyklou dobu. Užívání z následujícího blistru pak zahájí okamžitě po využívání předchozího, tzn. mezi blistry není žádná přestávka. Krvácení z vysazení se pravděpodobně dostaví až po využívání druhého blistru, ale během užívání tablet může dojít ke špinění nebo krvácení z průniku.

2. Druhou možností je, že pacientka přeruší užívání tablet ze stávajícího blistru. Tím vznikne interval 7 dnů bez užívání tablet včetně dnů, kdy byly tablety vynechány, a následuje užívání z dalšího blistru.

Pokud žena ze současného blistru zapomene užít několik tablet a během období bez užívání tablet se nedostaví krvácení z vysazení, nelze vyloučit možnost těhotenství.

Gastrointestinální obtíže

V případě závažnějších gastrointestinálních obtíží (např. zvracení a průjem) nemusí dojít k úplnému vstřebání a je třeba dalších kontracepčních opatření.

Dojde-li během 3–4 hodin po užití tablety ke zvracení, lze aplikovat postup při vynechání tablety uvedený v bodu 4.2 Postup při vynechání tablet. Nechce-li žena měnit obvyklé schéma užívání tablet, musí užít zvláštní tabletu(y) z jiného blistru.

Oddálení nebo úprava času menstruačního krvácení

Přeje-li si žena oddálit krvácení, musí pokračovat v užívání tablet z dalšího blistru přípravku Calleto bez obvyklé přestávky. Během užívání tablet z druhého blistru může žena pozorovat krvácení z průniku nebo špinění. Po sedmidenním intervalu bez užívání tablet pak žena opět pokračuje v pravidelném užívání přípravku Calleto.

Přeje-li si žena přesunout první den periody na jiný den v týdnu, lze zkrátit nastávající interval bez užívání tablet. Čím kratší však bude interval bez užívání tablet, tím větší je riziko, že ke krvácení z průniku nebo špinění dojde během užívání z druhého blistru. (Podobně jako při oddálení periody).

Zvláštní skupiny uživatelů

Pediatrická populace

Přípravek Calleto je indikován pro použití pouze po menarche.

Starší ženy

Neuplatňuje se. Přípravek Calleto není indikován po menopauze.

Porucha funkce jater

Přípravek Calleto je kontraindikován u žen s těžkou poruchou funkce jater (viz bod 4.3 Kontraindikace).

Porucha funkce ledvin

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

4.3 Kontraindikace

Kombinovaná perorální kontraceptiva 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 anamnéza VTE (např. hluboká žilní trombóza [DVT] nebo plicní embolie [PE])
 - známá dědičná nebo získaná predispozice pro žilní tromboembolismus, jako je rezistence na APC (včetně faktoru V Leiden), deficit antitrombinu III, deficit proteinu C, deficit proteinu S
 - velký chirurgický zákrok s déletrvající imobilizací (viz bod 4.4)
 - vysoké riziko žilního tromboembolismu v důsledku přítomnosti více rizikových faktorů (viz bod 4.4);
- Přítomnost nebo riziko arteriálního tromboembolismu (ATE)
 - arteriální tromboembolismus - současný arteriální tromboembolismus, anamnéza arteriálního tromboembolismu (např. infarkt myokardu) nebo prodromální stav (např. angina pectoris);
 - cerebrovaskulární onemocnění - současná cévní mozková příhoda, anamnéza cévní mozkové příhody nebo prodromálního stavu (např. tranzitorní ischemická ataka, TIA);
 - známá hereditární nebo získaná predispozice k arteriálnímu tromboembolismu, jako je hyperhomocysteinémie a antifosfolipidové protilátky (antikardiolipinové protilátky, lupus antikoagulans);
 - anamnéza migrény s fokálními neurologickými příznaky;
 - vysoké riziko arteriálního tromboembolismu v důsledku vícečetných rizikových faktorů (viz bod 4.4) nebo přítomnosti jednoho závažného rizikového faktoru, jako je:
 - diabetes mellitus s cévními příznaky;

- závažná hypertenze;
- závažná dyslipoproteinémie.
- těžké onemocnění jater 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 neznámého původu,
- těhotenství nebo podezření na ně,
- hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Upozornění

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

- Oběhové poruchy

Riziko žilního tromboembolismu (VTE)

Užívání jakékoli kombinované hormonální antikoncepce (CHC) zvyšuje riziko žilního tromboembolismu (VTE) ve srovnání s jejím neužíváním. **Přípravky, které obsahují levonorgestrel, norgestimát nebo norethisteron jsou spojovány s nejnižším rizikem VTE. Jiné přípravky, jako například Calleto, mohou mít vyšší hladinu rizika až 1,6krát. 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 Calleto, 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 10 000 vyvine VTE v průběhu jednoho roku. U každé jednotlivé ženy však může být riziko daleko vyšší v závislosti na jejích základních rizikových faktorech (viz níže).

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

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

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

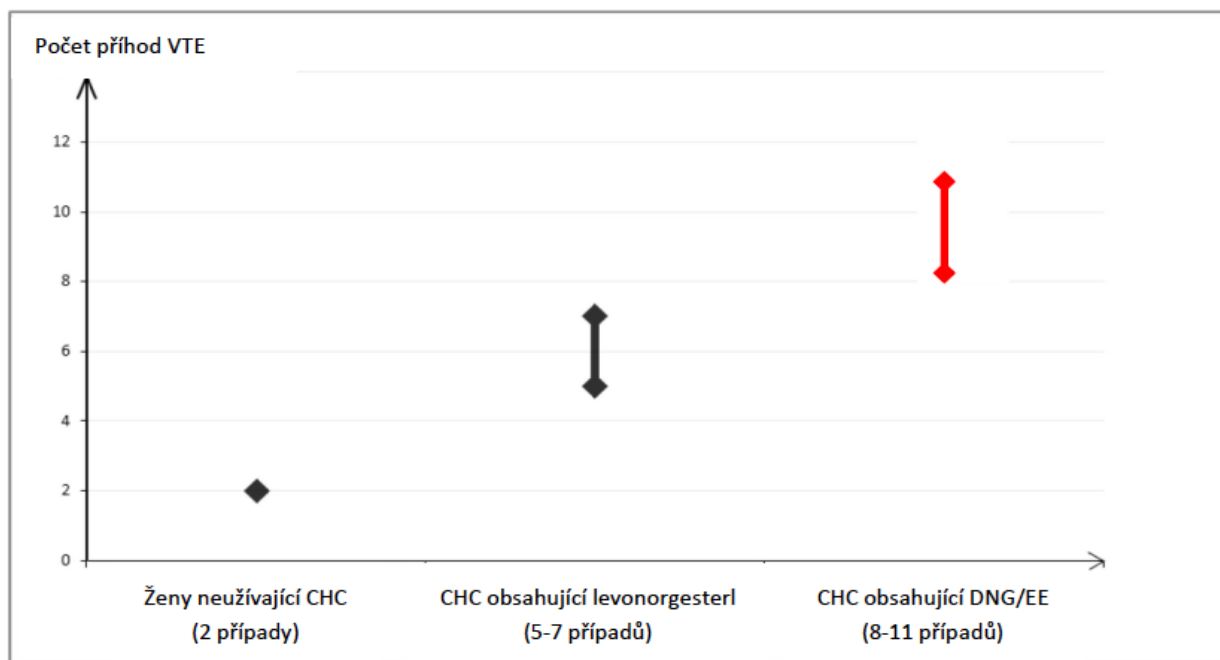
Tento počet VTE za rok je menší než počet očekávaný během těhotenství nebo po porodu.

VTE může být fatální v 1-2 % případů.

Počet VTE příhod na 10 000 žen během jednoho roku

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

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



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

Rizikové faktory VTE

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

Přípravek Calleto 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 nezahajovat užívání/používání do dvou týdnů po kompletní remobilizaci. Má se použít další antikoncepční metoda pro zabránění nechtěnému těhotenství. Antitrombotická léčba má být zvážena, pokud přípravek Calleo 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	Zhoubné onemocnění, systémový lupus erytematodes, hemolyticko-uremický syndrom, chronické zánětlivé onemocnění střev (Crohnova choroba nebo ulcerózní kolitida) a srpkovitá anémie
Vyšší věk	Zvláště nad 35 let

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

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

Příznaky VTE (hluboká žilní trombóza a plicní embolie)

V případě 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 známkami cévní okluze mohou být: náhlá bolest, otok a světle modré zbarvení končetin.

Pokud nastane okluze v oku, mohou se příznaky pohybovat od nebolestivého rozmazaného vidění, které může přejít do ztráty zraku. Někdy může nastat ztráta zraku téměř okamžitě.

Riziko arteriálního tromboembolismu (ATE)

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

Rizikové faktory ATE

Riziko arteriálních tromboembolických komplikací nebo cerebrovaskulární příhody u uživatelék CHC se zvyšuje u žen s rizikovými faktory (viz tabulka). Přípravek Calleteo 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 erytematodes.
--	--

Příznaky ATE

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

Příznaky cévní mozkové příhody mohou zahrnovat:

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

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

Příznaky infarktu myokardu (IM) mohou zahrnovat:

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

Nádory

Nejvýznamnějším rizikovým faktorem pro karcinom děložního hrdla je přetrvávající infekce HPV (human papilloma virus). V některých epidemiologických studiích bylo naznačeno, že dlouhodobé užívání kombinovaných perorálních kontraceptiv (COC) může dále přispívat k tomuto zvýšenému

riziku. Dosud však stále pokračují spory o tom, do jaké míry lze tento výsledek vztahovat k dalším zjištěným faktorům, např. screeningovému vyšetřování děložního hrdla a sexuálnímu chování, včetně používání bariérové kontracepce.

Meta-analýza z 54 epidemiologických studií hovoří o lehce zvýšeném relativním riziku ($RR = 1,24$) diagnózy karcinomu prsu u žen, které právě užívají COC. Toto zvýšené riziko postupně klesá během 10 let po ukončení užívání COC. Vzhledem k tomu, že karcinom prsu je vzácný u žen do 40 let, zvýšení počtu diagnostikovaných karcinomů prsu u současných a dřívějších 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 u žen, které COC nikdy neužívaly.

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

Maligní nádory mohou způsobit život ohrožující stav nebo dokonce končit fatálně.

Ostatní stavy

U žen, které trpí hypertriacylglycerolemií, nebo které mají toto onemocnění v rodinné anamnéze, může být v průběhu užívání kombinovaných perorálních kontraceptiv (COC) zvýšené riziko pankreatitidy.

Přestože bylo u mnoha žen užívajících COC zaznamenáno lehké zvýšení krevního tlaku, klinicky významný vzestup je vzácný. Pokud se však v průběhu užívání COC rozvine klinicky signifikantní hypertenze, má lékař zvážit vysazení kombinovaného perorálního kontraceptiva a léčbu hypertenze. Uzná-li lékař za vhodné, lze COC opět nasadit, pokud je antihypertenzní terapií dosaženo normálních hodnot krevního tlaku.

O zhoršení nebo prvním projevu následujících stavů se hovoří v souvislosti jak s těhotenstvím, tak užíváním COC, ale důkaz souvislosti s užíváním COC není přesvědčivý: žloutenka a/nebo pruritus související s cholestázou, tvorba žlučových kamenů, porfyrie, systémový lupus erythematoses, hemolyticko-uremický syndrom, Sydenhamova chorea, herpes gestationis, ztráta sluchu způsobená otosklerózou.

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

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

Přestože COC mohou mít vliv na periferní inzulinovou rezistenci a na glukózovou toleranci, neexistuje důkaz, že u diabetiček užívajících nízkodávková COC (obsahující <0,05 mg ethinylestradiolu) je nutné měnit terapeutický režim pro diabetes. V každém případě však diabetičky užívající COC musí být pečlivě sledovány.

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

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

Někdy se může objevit chloasma, a to zvláště u žen, které mají v anamnéze chloasma gravidarum. Ženy, které mají dispozici ke vzniku chloasmat, se mají během užívání COC vyhnout slunění a expozici ultrafialovému záření.

Lékařská vyšetření /konzultace

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

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

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

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

Snížená účinnost

Účinnost kombinované perorální antikoncepce může být snížena za následujících okolností: jestliže pacientka neužívá tablety pravidelně, v případě gastrointestinálních poruch (viz bod 4.2) nebo dochází-li k interakci s jinými přípravky (viz bod 4.5).

Změny v pravidelnosti krvácení

Při užívání kteréhokoliv kombinovaného perorálního kontraceptiva (COC) 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.

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

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

Tento léčivý přípravek obsahuje laktosu, glukosu a lecitin (ze sóji).

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

Pacientky s alergií na arašídý nebo sóju nemají tento léčivý přípravek užívat.

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Interakce s ostatními léčivými přípravky

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

Vliv jiných léčivých přípravků na přípravek Calleto

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

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

Ženy, které se léčí přípravky indukujícími jaterní enzymy, mají přechodně používat bariérovou kontracepční metodu navíc k COC nebo použít jinou metodu kontracepce. Bariérová metoda musí být používána po dobu léčby souběžně podávaným lékem a dalších 28 dní po ukončení léčby. Pokud léčba zasáhne do období ukončení užívání tablet COC ze stávajícího balení, pak má být další balení COC načato bez obvyklého intervalu bez užívání tablet.

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

Látky s různým účinkem na clearance COC, například:
při současném podávání společně s COC mnoho inhibitorů HIV/HCV proteázy a nenukleosidových inhibitorů reverzní transkriptázy může zvyšovat nebo snižovat plazmatickou koncentraci estrogeneru nebo progestinu. Tyto změny mohou být v některých případech klinicky významné.

Látky snižující clearance COC (enzymové inhibitory)
Dienogest je substrátem cytochromu P450 (CYP) 3A4.

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

Prokázalo se, 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.

Účinek přípravku Calleto na jiné léčivé přípravky

Perorální kontraceptiva mohou ovlivnit metabolismus jiných léčivých látek. Tudíž jejich plazmatické a tkáňové koncentrace mohou být buď zvýšeny (např. cyklosporin), nebo sníženy (např. lamotrigin). Na základě *in vitro* údajů, je však inhibice CYP enzymů dienogestem v terapeutických dávkách nepravděpodobná.

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

Farmakodynamické interakce

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

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

Jiné formy interakce

Laboratorní vyšetření

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Přípravek Calleto není během těhotenství indikován. Pokud během užívání přípravku Calleto dojde k těhotenství, užívání musí být ihned ukončeno. Rozsáhlé epidemiologické studie však nezaznamenaly zvýšené riziko vrozených vad u dětí narozených ženám užívajícím kombinovaná perorální kontraceptiva před otěhotněním, ani teratogenní vliv kombinovaných perorálních kontraceptiv nezáměrně užívaných v těhotenství.

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

Kojení

Užívání kombinované perorální antikoncepce během kojení může vést k redukcí objemu mléka a měnit jeho složení. Malé množství kontracepčních steroidů a/nebo jejich metabolitů může být vylučováno do mateřského mléka. Toto množství může mít vliv na dítě. Proto se přípravek Calleteo nemá užívat, dokud matka dítě zcela neodstaví.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nebyly provedeny žádné studie sledující účinek na schopnost řídit a obsluhovat stroje. U uživatelů přípravku Calleteo nebyl pozorován žádný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Frekvence nežádoucích účinků hlášených v klinických studiích (N=4942) s kombinací dienogest/ethinylestradiol v indikaci perorální kontracepce jsou uvedené v tabulce níže. V každé skupině jsou nežádoucí účinky uvedené v pořadí s klesající závažností.

Následující klasifikace je používána k určení frekvence nežádoucích účinků:

Velmi časté ($\geq 1/10$)

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

Méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$)

Vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$)

Velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třída orgánových systémů	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$)	Vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1000$)	Není známo
Infekce a infestace		vaginitida, vulvovaginitida,	salpingo-ooforitida, infekce močových cest,	

		vaginální kandidóza nebo jiné mykotické vulvovaginální infekce	cystitida, mastitida, cervicitida, mykotické infekce, kandidóza, labiální herpes, chřipka, bronchitida, sinusitida, infekce horních cest dýchacích, virové infekce	
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)			děložní leiomyom, lipom prsů	
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, psychická porucha, nespavost, poruchy spánku, agrese	změny nálady, zvýšení libida, snížení libida
Poruchy nervového systému	bolest hlavy	závratě migréna	ischemická cévní mozková příhoda, cerebrovaskulární poruchy, dystonie	
Poruchy oka			suché oči, podráždění očí, oscilopsie, poruchy zraku	intolerance kontaktníc h čoček

Poruchy ucha a labyrintu			náhlá ztráta sluchu, tinitus, vertigo, porucha sluchu	
Srdeční poruchy			kardiovaskulární poruchy, tachykardie ¹	
Cévní poruchy		hypertenze, hypotenze	„venózní a arteriální tromboembolické příhody“* tromboflebitida, diastolická hypertenze, porucha ortostatické cirkulační regulace, návaly horka, varikózní žíly, poruchy žil, bolest žil žilní tromboembolismus (VTE) arteriální tromboembolismus (ATE)	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			astma, hyperventilace	
Gastrointestinální poruchy		abdominální bolest ² , nauzea, zvracení, průjem	gastritida, enteritida, dyspepsie	
Poruchy kůže a podkožní tkáně		akné, alopecie, vyrážka ³ , pruritus ⁴	alergická dermatitida, atopická dermatitida/neurodermatitida, ekzém, psoriáza, hyperhidróza, chloasma, poruchy pigmentace/hyperpigmentace, seborea, tvorba lupů, hirsutismus, poruchy kůže, kožní reakce, celulitida, pavoučkové névy	kopřivka, erythema nodosum, erythema multiforme

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně			bolest v zádech, muskuloskeletální diskomfort, myalgie, bolest v končetinách	
Poruchy reprodukčního systému prsu	bolest prsů ⁵	nepravidelné menstruační krvácení ⁶ , intermenstruační krvácení ⁷ , zvětšení prsů ⁸ , otok prsů, dysmenorea, genitální/vaginální výtok, ovariální cysty, bolest v oblasti pánve	cervikální dysplazie, cysty děložních adnex, bolest děložních adnex, cysty v prsech, fibrocystická mastopatie, dyspareunie, galaktorea, poruchy menstruace	výtok z prsů
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		únava ⁹	bolest na hrudi, periferní edém, chřipce podobná onemocnění, zánět, horečka, dráždivost	retence tekutin
Vyšetření		změny tělesné hmotnosti ¹⁰	Zvýšená hladina triacylglycerolů, hypercholesterolemie	
Vrozené, familiální a genetické vady			Manifestace asymptomatické přídatné prsní žlázy	

¹ včetně zvýšené srdeční frekvence

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

³ včetně makulární vyrážky

⁴ včetně generalizovaného pruritu

⁵ včetně diskomfortu a napětí prsů

⁶ včetně menoragie, hypomenorey, oligomenorey a amenorey

⁷ sestávající z vaginální hemoragie a metroragie

⁸ včetně překrvení a otoku prsů

⁹ včetně astenie a malátnosti

¹⁰ včetně zvýšení, snížení a kolísání tělesné hmotnosti

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

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

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

Popis vybraných nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky s velmi nízkou frekvencí nebo opožděným nástupem symptomů, které mají vztah ke skupině kombinovaných perorálních kontraceptiv, jsou uvedeny níže (viz také „Kontraindikace“ a „Zvláštní upozornění a opatření pro použití“).

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

Tumory

- U uživatelů perorální kontracepce je mírně 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.
- Tumory jater (benigní a maligní)

Ostatní stavy

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

Interakce

Krvácení z průniku a/nebo selhání kontracepce může být následkem interakcí jiných léků (enzymových induktorů) s perorálními kontraceptivy (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

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

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

Kromě ochrany proti otěhotnění poskytují COC další výhody, které vedle negativních vlastností (viz Zvláštní upozornění a opatření pro použití, Nežádoucí účinky) mohou být užitečné v rozhodování, zda zvolit tuto metodu kontracepce. Cyklus je pravidelnější, menstruace je často méně bolestivá a krvácení je slabší. Díky tomu může dojít ke snížení výskytu deficitu železa.

Progestagenní složka přípravku Calleto, dienogest, je silný progestagen a je považován za jediný derivát nortestosteronu s antiandrogenní aktivitou. Důkaz této antiandrogenní aktivity byl prokázán v klinické studii s pacientkami trpícími zánětlivou formou akné vulgaris.

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

Kromě tohoto je prokázáno snížení rizika vzniku endometriálního a ovariálního karcinomu. Navíc vysokodávkovaná COC (0,05 mg ethinylestradiolu) snižují incidenci ovariálních cyst, pánevních

zánětlivých onemocnění, benigních onemocnění prsou a ektopických těhotenství. Zda toto platí i pro nízkodávkovaná COC, ještě zbývá potvrdit.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Ethinylestradiol

Absorpce

Perorálně podávaný ethinylestradiol se rychle a zcela absorbuje. Nejvyšší sérové koncentrace přípravku Calletto (asi 67 pg/ml) je dosaženo během 1,5 až 4 hodin po požití. Během absorpce a během prvního průchodu játry je ethinylestradiol extenzivně metabolizován, což má za následek průměrnou perorální biologickou dostupnost okolo 44 %.

Distribuce

Ethinylestradiol je vysoce, ale nespecificky vázán na sérový albumin (přibližně 98%) a indukuje vzestup sérové koncentrace globulinu vázajícího pohlavní hormony SHBG. Zdánlivý distribuční objem je uváděn kolem 2,8 – 8,6 l/kg.

Biotransformace

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

Eliminace

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

Rovnovážný stav

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

Dienogest

Absorpce

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

Distribuce

Dienogest je vázán na sérový albumin a neváže se na SHBG ani na transportní protein pro kortikosteroidy (CBG). Okolo 10 % celkové sérové koncentrace je přítomno jako volný steroid, 90 % je nespecificky vázáno na albumin. Zdánlivý distribuční objem dienogestu se pohybuje mezi 37 a 45 l.

Biotransformace

Dienogest je metabolizován hlavně pomocí hydroxylace. Nicméně konjugace také hraje důležitou roli při vytváření endokrinologicky neaktivních metabolitů. Tyto metabolity jsou z plazmy rychle eliminovány, takže vedle nezměněného dienogestu nelze v lidské plazmě detekovat žádné významné množství metabolitů. Celková clearance po podání jednotlivé dávky je 3,6 l/h.

Eliminace

Dienogest má poločas asi 8,5 až 10,8 hodin. Pouze zanedbatelné množství dienogestu je vylučováno ledvinami v nezměněné formě. Jeho metabolity jsou vylučovány močí a žlučí v poměru 3 : 1. Poločas vylučování metabolitů je 14,4 hodin.

Rovnovážný stav

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neexistují žádná předklinická data založená na konvenčních studiích toxicity, která by naznačovala, že opakované podání přípravku může být speciálním rizikovým faktorem pro genotoxicitu a karcinogenitu, s výjimkou faktů, které jsou obvykle vztaženy k použití COC, viz výše. Má však být stále pamatováno na to, že pohlavní steroidy mohou podporovat růst určitých hormon-dependentních tkání a tumorů.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Monohydrát laktózy
Magnesium-stearát
Kukuřičný škrob
Povidon 30
Mastek

Potahová vrstva

Potahová soustava Opaglos 2 bezbarvá, obsahuje:

Sodná sůl karmelózy
Glukóza
Maltodextrin
Dihydrát natrium-citrátu
Sójový lecithin

6.2 Inkompatability

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/PVDC/Al blistr, velikost balení: 21, 3 x 21, 6 x 21 a 13 x 21 potahovaných tablet

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

LITcon Pharma SE, Rohanské nábřeží 678/23, 186 00 Praha, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

17/069/09-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/ PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

28.01.2009 / 10.9.2021

10. DATUM REVIZE TEXTU

24. 1. 2023