

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Natalya 0,15 mg/0,02 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje

0,15 mg desogestrelum (= 150 mikrogramů)

0,02 miligramu ethinylestradiolum (= 20 mikrogramů)

Pomocná látka se známým účinkem:

Obsahuje 68,55 mg laktózy (ve formě monohydrátu laktózy).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

Bílé, bikonvexní kulaté tablety.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Perorální antikoncepce.

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

4.2 Dávkování a způsob podání

Způsob podání

Tablety je třeba užívat v pořadí uvedeném na balení, každý den zhruba ve stejnou denní dobu. Po dobu 21 po sobě následujících dnů se denně užívá jedna tableta. Každé další balení se začne užívat po sedmidenním intervalu, během něhož se žádné tablety neužívají; v tomto období, kdy se tablety neužívají, se dostaví krvácení podobné menstruaci, vyvolané vynecháním dávky. Toto krvácení začne obvykle druhý nebo třetí den po požití poslední tablety a nemusí před počátkem užívání dalšího balení skončit.

Počátek podávání Natalya

Pokud se dříve žádné hormonální antikoncepční přípravky neužívaly (v posledním měsíci)

Užívání tablet by mělo být zahájeno v den 1 normálního menstruačního cyklu (tj. v první den, v němž má žena menstruační krvácení). Užívání tablet může také začít ve dnech 2 až 5, během prvního cyklu se však doporučuje používat souběžně po dobu 7 prvních dnů užívání bariérovou metodu antikoncepce.

Při přechodu z jiného kombinovaného hormonálního antikoncepčního přípravku (kombinovaného perorálního antikoncepčního přípravku, „COC“), kombinovaného antikoncepčního vaginálního kroužku nebo transdermální náplasti)

Žena by měla začít přípravek Natalya přednostně užívat v den po poslední účinné tabletě (poslední tabletě obsahující léčivou látku) předchozího COC, nejpozději však v den následující po obvyklém intervalu, kdy tablety neužívá, nebo po poslední tabletě s placebem předchozího COC.

V případě používání vaginálního kroužku nebo transdermální náplasti by měla žena začít užívat přípravek Natalya přednostně v den jejich vyjmutí/sejmutí, nejpozději však v den, ve který by byla naplánována další aplikace.

Při přechodu z přípravků pouze s progestogenem (perorální přípravky, injekce, implantát pouze s progestogenem) nebo z nitroděložního systému s uvolňováním progestogenu (IUS)

Z perorálních přípravků s progestogenem může žena přejít kdykoliv (z implantátu nebo IUS v den jejich vyjmutí; z injekce v okamžiku, kdy by měla být podána další injekce), ve všech těchto případech by se však mělo doporučit používat navíc také bariérovou metodu po dobu prvních 7 dnů užívání tablet.

Po potratu v 1. trimestru

Užívání tablet by mělo začít okamžitě. V tomto případě nejsou nutná žádná další antikoncepční opatření.

Po porodu nebo potratu ve 2. trimestru

Pro kojící ženy – viz bod 4.6.

Ženě by mělo být doporučeno začít užívat perorální přípravky v den 21-28 po porodu nebo potratu ve 2. trimestru. Měla by být instruována, aby v případě, když začne užívat perorální přípravky později, používala po dobu prvních 7 dnů užívání tablet souběžně bariérovou metodu. Pokud již měla pohlavní styk, mělo by být před zahájením užívání tablet vyloučeno těhotenství nebo by měla vyčkat na první menstruaci.

Zapomenuté tablety

Je-li doba, po kterou žena zapomněla užít tabletu, kratší než 12 hodin, není antikoncepční ochrana snížena. Žena by si měla vzít zapomenutou tabletu, jakmile si na to vzpomene, a zbývající tablety brát zase jako obvykle.

Je-li doba, po kterou žena zapomněla užít tabletu, delší než 12 hodin, může být antikoncepční účinek snížen. V případě zapomenutých tablet je třeba uvážit dvě základní pravidla:

1. Nepřetržité podávání tablet nesmí být přerušeno na delší dobu než 7 dnů.
2. Pro dosažení dostatečného potlačení osy hypothalamus-hypofýza-vaječníky je nezbytných 7 dnů nepřetržitého užívání tablet.

Pro každodenní praxi lze tedy poskytnout následující doporučení:

Týden 1

Uživatelka by si měla vzít poslední zapomenutou tabletu, jakmile si na to vzpomene, i když to může znamenat, že si musí vzít současně 2 tablety. Pak pokračuje v užívání tablet v obvyklou denní dobu. Po následujících 7 dnů by měla souběžně používat bariérovou metodu, např. kondom. Pokud došlo v předchozích 7 dnech k pohlavnímu styku, je třeba zvážit možnost těhotenství. Čím více tablet bylo zapomenuto a čím je to blíže k pravidelnému období, kdy se tablety neužívají, tím je riziko těhotenství vyšší.

Týden 2

Uživatelka by si měla vzít poslední zapomenutou tabletu, jakmile si na to vzpomene, i když to může znamenat, že si musí vzít současně 2 tablety. Pak pokračuje v užívání tablet v obvyklou denní dobu. Za předpokladu, že byly tablety během sedmi dnů předcházejících zapomenuté tabletě užívány správně, není nezbytné používat nějaká další antikoncepční opatření. Pokud však tomu tak není nebo

pokud byla zapomenuta více než 1 tableta, měla by být žena instruována, aby po 7 dnů používala jinou antikoncepční metodu.

Týden 3

Hrozí riziko snížené antikoncepční ochrany vzhledem k následujícímu období, kdy se tablety neužívají.

Tomuto riziku však lze preventivně bránit úpravou dávkování. Není tudíž nutné provádět další antikoncepční opatření, dodrží-li se níže uvedené alternativy, a to za předpokladu, že byly v průběhu sedmi dnů předcházejících zapomenuté tabletě tablety užívány správně. Pokud tomu tak není, měla by být žena instruována, aby dodržovala první ze dvou alternativ a používala po následujících 7 dnů souběžně jinou antikoncepční metodu.

1. Uživatelka by si měla vzít poslední zapomenutou tabletu, jakmile si na to vzpomene, i když to může znamenat, že si musí vzít dvě tablety současně. Pak pokračuje v užívání tablet v obvyklou denní dobu. Okamžitě po podání poslední tablety v současném balení začne užívat tablety z dalšího balení, to znamená, že mezi oběma baleními nebude žádná přestávka. Není příliš pravděpodobné, že by u uživatelky došlo do konce druhého balení k menstruačnímu krvácení, ve dnech, kdy užívá tablety, může však dojít ke špinění nebo intermenstruačnímu krvácení.
2. Žena může být také instruována, aby ukončila užívání tablet ze stávajícího balení. V tom případě by měla zachovat období, kdy se tablety neužívají, v délce až 7 dnů, včetně těch dnů, kdy tablety zapomněla, a pak pokračovat dalším balením.

Když žena zapomněla užít tablety a pak se v prvním normálním období, kdy se tablety neužívají, nedostaví menstruace, je třeba zvážit možnost těhotenství.

Bezpečnostní opatření v případě zvracení nebo závažného průjmu

Objeví-li se do 3-4 hodin po požití tablety zvracení nebo závažný průjem, nemusí se tableta úplně vstřebat. Proto platí opatření jako pro vynechané tablety, popsané v bodě 4.2. Když nechce žena měnit své obvyklé užívání tablety, musí si vzít z dalšího balení nezbytnou tabletu (tablety) navíc.

Odložení krvácení po vysazení přípravku

Chce-li žena pozdržet svou periodu, měla by pokračovat dalším blistrovým balením Natalya bez intervalu, kdy se žádné tablety neužívají. Toto období může být libovolně prodouženo až do konce druhého balení. Během prodlouženého období může dojít u ženy k intermenstruačnímu krvácení nebo špinění. Po obvyklém intervalu sedmi dnů bez užívání tablety se pak obnoví pravidelné užívání Natalya.

Hodlá-li žena posunout svou periodu na jiný den týdne, než je dosud zvyklá u svého současného schématu, může být instruována zkrátit svůj nadcházející interval, kdy tablety neužívá, a to o tolik dnů, kolik chce. Čím je interval kratší, tím vyšší je riziko, že nedojde ke krvácení po vysazení a naopak se objeví intermenstruační krvácení a špinění v průběhu následujícího balení (stejně jako při odložení periody).

Pediatrickí pacienti:

Bezpečnost a účinnost desogestrelu nebyla stanovena u dospívajících mladších 18 let. Nejsou k dispozici žádné klinické údaje.

4.3 Kontraindikace

Kombinovaná hormonální antikoncepce (CHC) by se neměla používat u následujících stavů. Objeví-li se takový stav při užívání COC poprvé, je třeba užívání COC 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.
- Pankreatitida nebo toto onemocnění v anamnéze, je-li spojeno se závažnou hypertriglyceridémií.
- Přítomnost závažného jaterního onemocnění nebo tohoto onemocnění v anamnéze, dokud se hodnoty jaterních funkcí nevrátí k normálu.
- Nádory jater v současnosti nebo v minulosti (benigní nebo maligní).
- Potvrzené malignity pohlavních orgánů, ovlivňované steroidy (např. genitálií nebo prsu), nebo podezření na tyto malignity.
- Nediagnostikované vaginální krvácení.
- Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Přípravek Natalya je kontraindikován při současném užívání léčivých přípravků obsahujících ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, dasabuvir, léčivých přípravků obsahujících glekaprevir/pibrentasvir nebo sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

1. Poruchy krevního oběhu

Pokud jsou přítomna jakákoli onemocnění nebo rizikové faktory uvedené níže, měla by být vhodnost přípravku Natalya s ženou prodiskutována.

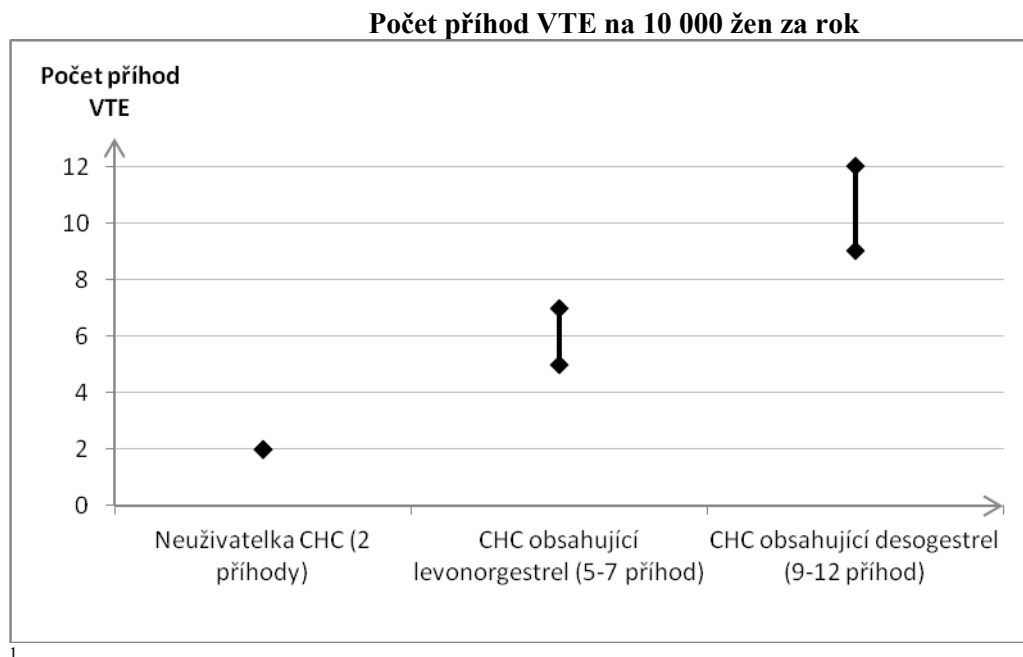
V případě zhoršení nebo prvního výskytu jakéhokoli z těchto stavů nebo rizikových faktorů by mělo být ženě doporučeno, aby kontaktovala svého lékaře, který stanoví, zda by měla užívání přípravku Natalya ukončit.

Riziko žilního tromboembolismu (VTE)

Užívání jakékoli kombinované hormonální antikoncepce (CHC) zvyšuje riziko žilního tromboembolismu (VTE) ve srovnání s jejím neužíváním. **Přípravky, které obsahují levonorgestrel, norgestimát nebo norethisteron jsou spojovány s nejnižším rizikem VTE. Další přípravky, jako je přípravek Natalya mohou mít až dvakrát vyšší úroveň rizika. Rozhodnutí používat jakýkoli přípravek jiný než ten, který má nejnižší riziko VTE, by mělo být učiněno po diskusi se ženou, aby se zajistilo, že rozumí riziku VTE u přípravku Natalya, 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).
- Odhaduje se¹, že z 10 000 žen, které používají CHC obsahující desogestrel 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 1-2 % případů.



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

Rizikové faktory VTE

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

Přípravek Natalya je kontraindikován, pokud má žena více rizikových faktorů, které pro ni představují vysoké riziko žilní trombózy (viz bod 4.3). Pokud má žena více než jeden rizikový faktor, je možné, že zvýšení rizika je vyšší než součet jednotlivých faktorů - v tomto případě by mělo být zváženo její celkové riziko VTE. Pokud je poměr přínosů a rizik považován za negativní, neměla by být CHC předepisována (viz bod 4.3).

Tabulka: Rizikové faktory VTE

Rizikový faktor	Poznámka
Obezita (index tělesné hmotnosti nad 30 kg/m ²)	Při zvýšení BMI se významně zvyšuje riziko. Zvláště důležité je zvážit, zda jsou také přítomny další rizikové faktory.

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

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

Prodloužená imobilizace , velký chirurgický zákrok, jakýkoliv 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 používání/užívání náplasti/pilulky/kroužku (v případě plánovaného chirurgického výkonu minimálně 4 týdny předem) a nezahajovat užívání/používání do dvou týdnů po kompletní remobilizaci. Měla by se použít další antikoncepční metoda pro zabránění nechtěnému těhotenství. Antitrombotická léčba by měla být zvážena, pokud přípravek Natalya 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, měla by 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 by mělo být ženě doporučeno, aby vyhledala naléhavou lékařskou péči a informovala lékaře, že užívá CHC.

Příznaky hluboké žilní trombózy (DVT) mohou zahrnovat:

- jednostranný otok nohy a/nebo chodidla nebo podél žíly v noze;
- bolest nebo citlivost v noze, která může být 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 závratě;
- rychlý nebo nepravidelný srdeční tep.

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

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

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

Riziko arteriálního tromboembolismu (ATE)

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

Rizikové faktory ATE

Riziko arteriálních tromboembolických komplikací nebo cerebrovaskulární příhody u uživatelů CHC se zvyšuje u žen s rizikovými faktory (viz tabulka). Přípravek Natalya je kontraindikován, pokud má žena jeden závažný rizikový faktor nebo více rizikových faktorů ATE, které pro ni představují riziko arteriální trombózy (viz bod 4.3). Pokud má žena více než jeden rizikový faktor, je možné, že zvýšení rizika je vyšší než součet jednotlivých faktorů - v tomto případě by mělo být zváženo její celkové riziko. Pokud je poměr přínosů a rizik považován za negativní, neměla by být CHC předepisována (viz bod 4.3).

Tabulka: Rizikové faktory ATE

Rizikový faktor	Poznámka
Vyšší věk	Zvláště nad 35 let
Kouření	Ženě by mělo být doporučeno, aby nekouřila, pokud chce používat CHC. Ženám ve věku nad 35 let, které dále kouří, by mělo být důrazně doporučeno, aby používaly jinou metodu antikoncepce.
Hypertenze	
Obezita (index tělesné hmotnosti nad 30 kg/m ²)	Při zvýšení BMI se významně zvyšuje riziko. Zvláště důležité u žen s dalšími rizikovými faktory
Pozitivní rodinná anamnéza (arteriální tromboembolismus kdykoli u sourozence nebo rodiče, zvláště v relativně nízkém věku např. do 50 let věku).	Pokud je suspektní hereditární predispozice, měla by 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 erythematosus.

Příznaky ATE

V případě příznaků by mělo 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.

2. Nádory

V některých epidemiologických studiích bylo hlášeno zvýšené riziko nádoru děložního čípku u dlouhodobých uživatelůk COC, nebylo však dosud dostatečně objasněno, v jakém rozsahu může být toto zjištění ovlivněno následky sexuálního chování a dalšími faktory jako lidským papilomatózním virem (HPV).

Metaanalýza z 54 epidemiologických studií ukázala, že ženy užívající COC mají mírně zvýšené relativní riziko ($RR = 1,24$), že u nich bude diagnostikováno nádorové onemocnění prsu. Toto zvýšené riziko postupně klesá po dobu 10 let po vysazení COC. Protože u žen do 40 let je nádorové onemocnění prsu vzácné, je zvýšení počtu diagnostikovaných případů nádoru prsu u současných a minulých uživatelůk COC nízké ve srovnání s rizikem nádoru prsu během jejich celého života. Tyto studie nepředkládají důkazy kauzálního vztahu. Pozorované schéma zvýšeného rizika může být dáno dřívějším diagnostikováním nádoru prsu u uživatelůk COC, biologickými účinky COC nebo kombinací obojího. Diagnostikované případy nádoru prsu u uživatelůk COC mají tendenci být méně klinicky pokročilé ve srovnání s diagnostikovanými případy nádoru prsu u žen, které COC nikdy neužívaly.

Ve vzácných případech byly u uživatelůk COC hlášeny benigní nádory jater a ještě vzácněji maligní nádory jater. Tyto nádory vedly v několika případech k život ohrožujícímu nitrobršíšnému krvácení. Nádor jater by měl být vzat v úvahu jako diferenciální diagnóza, když se objeví u žen užívajících COC krutá bolest v horní části břicha, hepatomegalie nebo známky nitrobršíšného krvácení.

Velikost fibromyomů dělohy se může po podání perorálních antikoncepčních přípravků změnit.

3. Jiná onemocnění

U žen s hypertriglyceridémií nebo dědičnou dispozicí k tomuto onemocnění se může při užívání COC zvýšit riziko pankreatitidy.

Ačkoliv u mnoha žen užívajících COC bylo hlášeno malé zvýšení krevního tlaku, jsou klinicky relevantní zvýšení vzácná. Pouze v těchto vzácných případech je pak oprávněné okamžité ukončení podávání COC. Systémové spojení mezi užíváním COC a klinickou hypertenzí nebylo prokázáno. Pokud v průběhu užívání COC při dříve existující hypertenzi neodpovídají stále zvýšené hodnoty krevního tlaku nebo výrazný vzrůst krevního tlaku na léčbu antihypertenzivy, je třeba podávání COC přerušit. Je-li to považováno za vhodné, může být podávání antikoncepčních perorálních přípravků obnoveno, lze-li pomocí léčby antihypertenzivy dosáhnout normálních hodnot krevního tlaku.

Bylo hlášeno, že v průběhu těhotenství a užívání COC může dojít k následujícím onemocněním nebo se může jejich stav zhoršit: žloutence a/nebo svědění v souvislosti s cholestázou, tvorbě žlučových kamenů, porfyrii, systémovému lupus erytematodes, hemolyticko-uremickému syndromu, Sydenhamově choree, herpes gestationis, ztrátě sluchu kvůli otoskleróze.

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

Akutní nebo chronické poruchy funkce jater mohou vést k nutnosti přerušit podávání COC, dokud se parametry jaterních funkcí nenormalizují. Rekurentní cholestatická žloutenka a/nebo svědění spojené s cholestázou, jež se dříve objevilo v průběhu těhotenství nebo během dřívějšího užívání pohlavních hormonů, vyžaduje ukončení podávání COC.

I když COC mohou mít vliv na periferní inzulinovou resistenci a glukózovou toleranci, nejsou signály, že by bylo nezbytné měnit terapeutický režim u diabetiček užívajících COC. Diabetičky by však měly být v průběhu užívání COC pečlivě sledovány.

V průběhu užívání COC bylo hlášeno zhoršení endogenní deprese, epilepsie, Crohnovy choroby a ulcerózní 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 sebevraždného 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.

Čas od času se může vyskytnout chloasma, především u žen, které mají v anamnéze chloasma v průběhu těhotenství. Ženy s tendencí ke chloasmatu by se měly v průběhu užívání COC vyhnout expozici slunečnímu světlu nebo ultrafialovému záření.

Přípravek Natalya obsahuje laktózu. Pacientky se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento léčivý přípravek užívat.

Lékařské vyšetření/konzultace

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

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

Ženy by měly být informovány, že COC nechrání před infekcí HIV (AIDS) a dalšími sexuálně přenosnými chorobami.

Snížená účinnost

Účinek COC může být snížen v případě vynechání tablet (bod 4.2), zvracení nebo těžkého rpůjmu (bod 4.2) nebo současného podávání jiných léků (bod 4.5).

Snížená kontrola cyklu

V souvislosti s podáváním všech COC může dojít k nepravidelnému krvácení (špinění a intermenstruačnímu krvácení), především v prvních měsících. Proto je relevantní hodnotit výskyt nepravidelného krvácení až po období adaptace, trvajícím zhruba 3 cykly.

Pokud nepravidelnosti krvácení přetrvávají nebo k nim dojde po předchozích pravidelných cyklech, měly by být vzaty v úvahu nehormonální příčiny a provést odpovídající diagnostická opatření, aby se vyloučila malignita nebo těhotenství. Může k nim patřit i kyretáž.

Některé ženy nemají během období, kdy se tablety neužívají, menstruační krvácení. Pokud se COC užívají podle pokynů popsaných v části 4.2, je nepravděpodobné, že je žena v jiném stavu. Pokud však nebyly COC před prvním chybějícím menstruačním krvácením užívány podle pokynů nebo pokud se nedostaví dvě menstruační krvácení, mělo by být před pokračováním užívání COC vyloučeno těhotenství.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Poznámka: Pro identifikaci potenciálních interakcí má být přihlédnuto k příbalové informaci souběžně podávaných léčivých přípravků.

Vliv jiných léčivých přípravků na přípravek Natalya

Mohou se vyskytnout interakce s léčivými nebo rostlinnými přípravky indukujícími mikrosomální enzymy, konkrétně enzymy cytochromů P450 (CYP), což může vést ke zvýšené clearance pohlavních hormonů a může vést ke krvácení z průniku a/nebo k selhání antikoncepčního účinku.

Strategie léčby

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

Krátkodobá léčba

Ženy léčené léčivými nebo rostlinnými přípravky indukujícími enzymy mají dočasně navíc k přípravku Natalya používat bariérovou nebo jinou metodu antikoncepce. Bariérová metoda musí být používána po celou dobu souběžné léčby a ještě 28 dní po jejím ukončení.

Dlouhodobá léčba

U žen dlouhodobě léčených léčivými látkami indukujícími enzymy se doporučuje další spolehlivá nehormonální metoda kontracepce, která není ovlivněna léčivými přípravky indukujícími enzymy.

Následující interakce byly popsány v literatuře:

Látky zvyšující clearance přípravku Natalya (indukcí enzymu) (snížená účinnost COC indukci enzymů), např. fenytoin, fenobarbital, primidon, bosentan, karbamazepin, rifampicin, některé inhibitory HIV proteázy (např. ritonavir) a nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy (např. efavirenz a nevirapin) a patrně také oxkarbazepin, topiramát, rifabutin, felbamát, griseofulvin a přípravky obsahující třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*).

Látky s variabilními účinky na clearance COC

Při současném užívání s hormonálními kontraceptivy mohou mnohé kombinace inhibitorů HIV proteázy (např. nelfinavir) a nenukleosidových inhibitorů reverzní transkriptázy (např. nevirapin), zvyšovat nebo snižovat plazmatické koncentrace gestagenů, včetně etonogestrelu, aktivního metabolitu desogestrelu, nebo estrogenů. Konečný dopad těchto změn může být v některých případech klinicky relevantní.

Proto je třeba pro identifikaci potenciálních interakcí a jakýchkoli souvisejících doporučení konzultovat informace o přípravku souběžných léků k léčbě HIV/HCV. V případě jakýchkoli pochybností mají ženy užívající inhibitory proteázy nebo nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy používat dodatečnou bariérovou antikoncepční metodu.

Látky snižující clearance přípravku Natalya (inhibitory enzymu)

Klinický význam potenciálních interakcí s inhibitory enzymů zůstává neznámý. Současné podávání silných (např. ketokonazol, itraconazol) nebo mírných (např. flukonazol) inhibitorů CYP3A4 může zvýšit plazmatické koncentrace gestagenů, včetně etonogestrelu, aktivního metabolitu desogestrelu. Bylo prokázáno, že při současném užívání kombinované hormonální antikoncepce obsahující 0,035 mg ethinylestradiolu s etorikoxibem v dávce 60 až 120 mg/den se zvyšuje plazmatická koncentrace ethinylestradiolu 1,4 až 1,6násobně.

Při současném užívání s COC může troleandomycin zvýšit riziko intrahepatální cholestázy.

Vliv přípravku Natalya na další léčivé přípravky

Perorální antikoncepční přípravky mohou ovlivnit metabolismus některých jiných léčivých látek. Proto se mohou koncentrace v plazmě a tkáních buď zvýšit (např. cyklosporin) nebo snížit (např. lamotrigin).

Klinická data naznačují, že ethinylestradiol inhibuje clearance substrátů CYP1A2, což vede k slabému (např. theofylin) nebo mírnému (např. tizanidin) zvýšení plazmatické koncentrace těchto látek.

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).

Uživatelky kombinace desogestrel/ethinylestradiol proto musí před zahájením léčby těmito kombinovanými léčebnými režimy přejít na alternativní metodu antikoncepce (např. antikoncepci obsahující pouze gestagen nebo nehormonální metody). Užívání desogestrelu/ethinylestradiolu lze znovu zahájit 2 týdny po ukončení léčby těmito kombinovanými léčebnými režimy.

Laboratorní analýzy

Užívání steroidních antikoncepčních přípravků může ovlivnit výsledky některých laboratorních analýz včetně biochemických parametrů pro funkci jater, štítné žlázy, nadledvinek a ledvin, hladiny (transportních) bílkovin v plazmě, např. globulinu vázícího kortikosteroidy a lipidových/lipoproteinových frakcí, parametrů pro metabolismus cukrů a parametrů pro koagulaci a fibrinolýzu. Změny obvykle zůstávají v rámci normálních laboratorních referenčních hodnot.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

V těhotenství není přípravek Natalya indikován.

Dojde-li k těhotenství, musí se podávání přípravku Natalya ihned ukončit.

Rozsáhlé epidemiologické studie však neprokázaly ani zvýšené riziko vrozených vad u dětí narozených ženám, které užívaly před těhotenstvím COC, ani teratogenní účinky při bezděčném užívání COC v raném těhotenství.

Kojení

Kojení může být COC ovlivněno, protože se může snižovat množství a měnit složení mateřského mléka; proto by se nemělo užívání COC obecně doporučovat před úplným odstavením dítěte. Při užívání COC se mohou s mlékem vylučovat i malá množství antikoncepčních steroidů a/nebo jejich metabolitů. Tato množství mohou dítě ovlivňovat.

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Natalya nemá žádný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Závažné nežádoucí účinky u uživatelů COC jsou uvedeny v bodu 4.4.

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.

Možné související nežádoucí účinky, které byly hlášeny u uživatelů přípravku Natalya nebo uživatelů CHC obecně, jsou uvedeny v následující tabulce. Všechny nežádoucí účinky jsou uvedeny podle třídy orgánových systémů a frekvence; velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $<1/1000$), vzácné ($<1/1000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třídy	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo
-------	-------------	-------	------------	--------	------------

orgánových systémů	($\geq 1/10$)	($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	($\geq 1/1000$ až $< 1/100$)	($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$)	(z dostupných údajů nelze určit)
Infekce a infestace				Vaginální kandidóza	
Poruchy imunitního systému				Hypersenzitivita	Exacerbace příznaků dědičného a získaného angioedému
Poruchy metabolismu a výživy			Retence tekutin		
Psychiatrické poruchy		Depresivní nálada Změna nálady	Snížení libida	Zvýšení libida	
Poruchy nervového systému		Bolest hlavy Závratě Nervozita	Migréna		
Poruchy oka				Nesnášenlivost kontaktních čoček	
Poruchy ucha a labyrintu			Otoskleróza		
Cévní poruchy			Hypertenze	Venózní tromboembolismus Arteriální tromboembolismus	
Gastrointestinální poruchy		Nauzea Bolest břicha	Zvracení		
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Akné	Vyrážka Kopřivka	Erythema nodosum Erythema multiforme Pruritus Alopecie	
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Nepravidelné krvácení	Amenorrhea Citlivost prsů Bolest prsů Metrorrhagie	Hypertrofie prsů	Vaginální výtok Výtok z prsů	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Zvýšení tělesné hmotnosti			

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

- Žilní tromboembolické poruchy
- Arteriální tromboembolické poruchy
- Hypertenze

- Nádory jater
- Výskyt nebo zhoršení onemocnění, u kterých nebyla potvrzena souvislost s užíváním COC: Crohnova choroba, ulcerózní kolitida, epilepsie, migréna, endometrióza, myom dělohy, porfyrie, generalizovaný lupus erytematodes, herpes gestationis, Sydenhamova chorea, hemolyticko-uremický syndrom, cholestatický ikterus
- Chloasma

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

4.9 Předávkování

Nejsou hlášeny žádné vážné, škodlivé účinky po předávkování. Symptomy, které se mohou vyskytnout v souvislosti s předávkováním, zahrnují: nevolnost, zvracení a u mladých dívek i slabé vaginální krvácení. Antidotum neexistuje a další léčba by měla být symptomatická.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Progestogeny a estrogeny, pevná kombinace. ATC kód: G03AA09

Antikoncepční účinek COC je založen na interakci různých faktorů, z nichž je nejdůležitější inhibice ovulace a změny cervikální sekrece. Kromě ochrany proti otěhotnění mají COC několik pozitivních vlastností, které mohou být, vedle negativních vlastností (viz Varování, Nežádoucí účinky), užitečné při rozhodování o kontrole početí. Cyklus je pravidelnější a menstruace je často méně bolestivá a krvácení slabší. Poslední výhoda může vést k poklesu výskytu stavů s nedostatkem železa. V největším multicentrickém hodnocení (n=23 258 cyklů) je odhadovaný Pearlův index 0,1 (95 % interval spolehlivosti 0,0-0,3). Kromě toho hlásilo 4,5 % žen při přerušení užívání absenci krvácení a 9,2 % hlásilo výskyt nepravidelného krvácení po 6 léčebných cyklech.

Natalya je COC s ethinylestradiolem a progestogenem desogestrel.

Ethinylestradiol je dobře známým syntetickým estrogenem.

Desogestrel je syntetickým progestogenem. Po perorálním podání má silný účinek inhibující ovulaci.

Při užívání COC s vyššími dávkami (50 µg ethinylestradiolu) se snižuje riziko nádoru endometria a vaječníků. Dosud není potvrzeno, zda to platí také pro COC s nižšími dávkami.

Pediatrická populace

Nejsou k dispozici žádné klinické údaje o účinnosti a bezpečnosti pro dospívající mladší 18 let.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Desogestrel

Absorpce

Po perorálním podání přípravku Natalya se desogestrel rychle vstřebává a je konvertován na 3-keto-desogestrel. Nejvyšších hladin v plazmě je dosaženo po 1,5 hodiny. Absolutní biologická dostupnost 3-keto-desogestrelu je 62-81 %.

Distribuce

3-keto-desogestrel je z 95,5-99 % vázán na bílkoviny plazmy, hlavně na albumin a SHBG. Zvýšení SHBG, vyvolané ethinylestradiolem, ovlivňuje jak množství vazeb, tak distribuci 3-ketodesogestrelu na plasmatických proteinech. V důsledku toho koncentrace 3-ketodesogestrelu pomalu při léčbě stoupá, až je během 3-13 dnů dosaženo ustáleného stavu.

Biotransformace

Metabolismus desogestrelu 1. fáze zahrnuje hydroxylaci katalyzovanou cytochromem P-450 a následnou dehydrogenaci na C3. Aktivní metabolit 3-keto-desogestrelu se dále snižuje, produkty rozkladu se konjugují se sírany a glukuronidy. Studie na zvířatech naznačují, že na gestagenní účinek desogestrelu nemá enterohepatální oběh žádný vliv.

Eliminace

3-keto-desogestrel je vylučován se středním poločasem přibližně 31 hodin (24-38 hodin), clearance z plazmy se pohybuje od 5,0 do 9,5 l/hod. Desogestrel a jeho metabolity se vylučují močí a stolicí, buď jako volné steroidy nebo konjugáty. Poměr eliminace v moči a stolici je 1,5:1.

Podmínky ustáleného stavu

Za podmínek ustáleného stavu je hladina 3-keto-desogestrelu zvýšena dvoj- až trojnásobně.

Ethinylestradiol

Absorpce

Ethinylestradiol se rychle vstřebává a nejvyšších hladin v plazmě je dosaženo během 1,5 hodiny. V důsledku presystémové konjugace a metabolismu prvního průchodu je absolutní biologická dostupnost 60 %. Lze očekávat, že plocha pod křivkou a C_{max} s časem mírně vzrostou.

Distribuce

Ethinylestradiol je z 98,8 % vázán na bílkoviny plazmy, téměř výhradně na albumin.

Biotransformace

Ethinylestradiol podstupuje presystémovou konjugaci jak v mukóze tenkého střeva, tak v játrech. Hydrolyza přímých konjugátů ethinylestradiolu pomocí střevní flóry dává ethinylestradiol, který může být opět vstřebáván, čímž dochází k enterohepatálnímu oběhu. Primární cestou metabolismu ethinylestradiolu je hydroxylace zprostředkovaná cytochromem P-450, v níž jsou primárními metabolity 2-OH-EE a 2-methoxy-EE. 2-OH-EE je dále metabolizován na chemicky reaktivní metabolity.

Eliminace

Ethinylestradiol mizí z plazmy s poločasem přibližně 29 hodin (26-33 hodin), clearance z plazmy se pohybuje od 10 do 30 litrů/hodinu. Konjugáty ethinylestradiolu a jeho metabolitů jsou vylučovány močí a stolicí (v poměru 1:1).

Podmínky ustáleného stavu

Podmínek ustáleného stavu je dosaženo po 3 až 4 dnech, když je hladina léčiva v séru přibližně o 30 až 40 % vyšší než po podání jednotlivé dávky.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Toxikologické studie neodhalily jiné účinky než takové, které lze vysvětlit na základě hormonálního profilu přípravku Natalya.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Bramborový škrob
Kyselina stearová
Tocoferol - alfa (E 307)
Monohydrát laktózy
Povidon 25

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

30 měsíců

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC-Al blistry ve formě blistrových stripů s 21 tabletami, k dostání v balení 1x21, 3x21 a 6x21 tablet. Každý blistr je vložený do Al/PE sáčku.

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

HEATON k.s.
Praha
Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

17/663/10-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 25. 8. 2010
Datum posledního prodloužení registrace: 28. 7. 2017

10. DATUM REVIZE TEXTU

24. 10. 2022