

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Foxinette Neo 2 mg/0,03 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

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

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna potahovaná tableta obsahuje 51,9 mg laktózy (ve formě monohydrátu), 0,09 mg glukózy (ve formě monohydrátu) a 0,03 mg sójového lecithinu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

Téměř bílé, kulaté, bikonvexní potahované tablety.

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 Foxinette Neo by mělo být provedeno po zvážení rizikových faktorů ženy, zvláště rizikových faktorů pro žilní tromboembolismus (VTE), a toho, jaké je riziko VTE u přípravku Foxinette Neo v porovnání s dalšími přípravky kombinované hormonální antikoncepce (CHC) (viz body 4.3 a 4.4).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Perorální antikoncepce

Užívá se jedna tableta po dobu 21 po sobě následujících dnů.

Tablety by měly být užívány každý den přibližně ve stejnou dobu, a je-li třeba, zapíjí se vodou.

První tableta z nového balení se užije z blistru označeného dny v týdnu podle dne, ve kterém užívání začalo.

Další tablety se užívají postupně ve směru šipek, dokud není blister prázdný.

Během 7denního intervalu bez užívání tablet po 21 dnech užívání tablet dojde ke krvácení z vysazení, obvykle za 2 - 3 dny po užití poslední tablety.

Po 7denní přestávce léčba pokračuje tabletami z dalšího blistru bez ohledu na to, jestli již krvácení skončilo či nikoli.

Antikoncepční účinek přetrvává i během 7denní přestávky.

Jak zahájit užívání přípravku Foxinette Neo

Nepředcházelo-li užívání hormonální kontracepce (v předchozím měsíci)

První tableta se užije první den přirozeného cyklu ženy (tzn. první den jejího menstruačního krvácení).

Pokud jsou tablety užívány správně, antikoncepční účinek je zajištěn od prvního dne užívání.

Je-li užívání tablet zahájeno 2. až 5. den menstruačního cyklu, během prvních 7 dnů podávání se doporučuje používání dodatečné, nehormonální (bariérové) antikoncepční metody.

Přechod z jiného kombinovaného hormonálního kontraceptiva (kombinované perorální kontraceptivum/COC, vaginální kroužek nebo transdermální náplast)

Podle typu dříve používaného kombinovaného perorálního kontraceptiva by první tableta přípravku Foxinette Neo měla být užita hned následující den po užití poslední aktivní tablety (poslední tableta obsahující léčivé látky) předchozího kombinovaného perorálního kontraceptiva. Nejpozději však v den následující po obvyklém intervalu bez užívání tablet nebo po období užívání placebo-tablet předchozího COC. V případě používání vaginálního kroužku nebo transdermální náplasti před změnou antikoncepce by se měl přípravek Foxinette Neo začít užívat v den po obvyklém intervalu bez vaginálního kroužku nebo náplasti.

Přechod z antikoncepční metody obsahující pouze progestagen (minipilulka, implantát, injekce) nebo nitroděložního tělíska

V případě předchozího používání minipilulky lze změnu provést kterýkoliv den. Změna z implantátu nebo nitroděložního tělíska musí být provedena v den vyjmutí a z injekčního přípravku v den, kdy by měla být aplikována další injekce. Ve všech těchto případech je třeba doporučit použít navíc po dobu prvních 7 dnů užívání tablet nehormonální (bariérovou) metodu antikoncepce.

Užívání po potratu v prvním trimestru

Tablety mohou být nasazeny okamžitě. V takovém případě nejsou nutná žádná další antikoncepční opatření.

Užívání po porodu nebo po potratu ve druhém trimestru (použití během laktace viz bod 4.6)

Jelikož po porodu je zvýšené riziko tromboembolických příhod, perorální kontraceptiva by neměla být nasazována dříve než za 21 až 28 dnů po porodu u žen, které nekojí, nebo po potratu v druhém trimestru. Během prvních 7 dnů užívání je třeba použít navíc bariérovou metodu kontracepce. Pokud však již předtím došlo k pohlavnímu styku, je třeba před zahájením užívání vyloučit těhotenství nebo musí žena vyčkat na první menstruační krvácení.

Délka užívání

Přípravek Foxinette Neo může být používán tak dlouho, dokud je žádoucí hormonální antikoncepční metoda, pokud nejsou přítomna zdravotní rizika (pravidelná vyšetření viz bod 4.4).

Postup při vynechání tablet

Pokud se přípravek Foxinette Neo neužívá pravidelně, může se snížit antikoncepční účinnost.

Pokud se užití tablety opozdí o **méně než 12 hodin** od obvyklé doby užívání tablety, není antikoncepční ochrana narušena. Další tablety je třeba užívat v obvyklou dobu.

Je-li užití tablety opožděno o **více než 12 hodin**, antikoncepční ochrana již nemůže být zcela zaručena. Čím více se zapomenutá tableta blíží intervalu bez užívání tablet, tím vyšší je pravděpodobnost těhotenství.

Pokud po zapomenutém užití tablety dojde k vynechání krvácení z vysazení, před zahájením dalšího blistru je třeba vyloučit těhotenství.

V případě zapomenutí tablet platí dvě základní pravidla:

1. Užívání tablet nesmí být nikdy přerušeno na dobu delší než 7 dnů.
2. K dosažení odpovídajícího potlačení hypothalamo-hypofyzo-ovariální osy je třeba 7 dnů nepřerušeno pravidelného užívání tablet.

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

1. týden

Zapomenutou tabletu je třeba užít co nejdříve, i kdyby to znamenalo užití dvou tablet současně. Poté se pokračuje v užívání tablet v obvyklou dobu. Navíc je třeba používat v následujících 7 dnech nehormonální bariérovou metodu kontracepce. Pokud došlo v předchozích 7 dnech k pohlavnímu styku, je třeba uvážit možnost otěhotnění.

2. týden

Zapomenutou tabletu je třeba užít co nejdříve, i kdyby to znamenalo užití dvou tablet současně. Poté se pokračuje v užívání tablet v obvyklou dobu. Pokud žena užívala tablety pravidelně po dobu 7 dnů před první vynechanou tabletou, další antikoncepční opatření nejsou nutná. Není-li tomu tak, nebo vynechala-li žena více než 1 tabletu, je třeba doporučit dodatečná antikoncepční opatření po dobu 7 dnů.

3. týden

Vzhledem k nadcházejícímu intervalu bez užívání tablet nelze úplnou antikoncepční ochranu již zaručit. Přesto však upravením schématu užívání lze předejít snížení antikoncepční ochrany. Bude-li dodrženo jedno z následujících dvou možných postupů, není třeba používat další antikoncepční opatření za předpokladu, že po dobu 7 dnů předcházejících vynechání první tablety byly všechny tablety užity správně. Není-li tomu tak, žena musí zvolit první z následujících dvou možností a použít navíc další antikoncepční opatření po dobu 7 dnů.

1. Uživatelka musí užít poslední vynechanou tabletu okamžitě, i kdyby to znamenalo užití dvou tablet současně. Poté se pokračuje v užívání tablet v obvyklou dobu. Užívání tablet z následujícího blistru se 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. Lze také doporučit, aby přerušila užívání tablet ze stávajícího blistru, tím vznikne interval 7 dnů bez užívání tablet včetně dnů, kdy byly tablety vynechány. Pak se doporučuje užívání tablet z nového blistrového balení.

Pokud dojde k zapomenutí více než jedné tablety, až do dalšího krvácení z vysazení je nutno používat nehormonální metodu antikoncepce.

Postup v případě zvracení nebo těžkého průjmu

V případě zvracení nebo těžkého průjmu během 4 hodin po užití přípravku Foxinette Neo nemusí dojít k úplnému vstřebání léčivých látek. V takovém případě je nutno použít doplňkové antikoncepční metody. Lze použít v podstatě stejné pokyny jako při zapomenutí tablet (viz postupy při zapomenutí tablet popsané v předchozím textu). Pokud se uživatelka nechce odchýlit od normálního rytmu užívání tablet, musí si vzít náhradní tabletu z jiného blistru. Pokud gastrointestinální problémy přetrvávají nebo se vrací, je třeba použít doplňkové antikoncepční metody a informovat lékaře.

Jak oddálit krvácení z vysazení

K oddálení krvácení je zapotřebí ihned pokračovat v užívání tablet z dalšího blistru přípravku Foxinette Neo bez obvyklé přestávky. Krvácení z vysazení lze oddálit podle potřeby až do využívání druhého blistru. Během této doby může žena pozorovat krvácení z průniku nebo špinění. Po dalším sedmidenním intervalu bez užívání tablet se pokračuje v pravidelném užívání přípravku Foxinette Neo.

Akné

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.

Způsob podání

Perorální podání.

Pediatrická populace

Foxinette Neo je indikován pouze po menarche.

Starší osoby

Neuplatňuje se. Foxinette Neo není indikován po menopauze.

4.3 Kontraindikace

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

Pokud se některý z těchto stavů objeví poprvé během užívání COC, musí být přípravek okamžitě vysazen.

- Hypersenzitivita na léčivé látky, sóju, ořišky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Přítomnost nebo riziko žilního tromboembolismu (VTE)
 - o žilní tromboembolismus - současný žilní tromboembolismus (léčený pomocí antikoagulancií) nebo anamnéza VTE (např. hluboká žilní trombóza [DVT] nebo plicní embolie [PE])
 - o známá dědičná nebo získaná predispozice pro žilní tromboembolismus, jako je rezistence na APC (včetně faktoru V Leiden), deficit antitrombinu III, deficit proteinu C, deficit proteinu S
 - o velký chirurgický zákrok s déletrvající imobilizací (viz bod 4.4)
 - o vysoké riziko žilního tromboembolismu v důsledku přítomnosti více rizikových faktorů (viz bod 4.4)
- Přítomnost nebo riziko arteriálního tromboembolismu (ATE)
 - o arteriální tromboembolismus - současný arteriální tromboembolismus, anamnéza arteriálního tromboembolismu (např. infarkt myokardu) nebo prodromální stav (např. angina pectoris)
 - o cerebrovaskulární onemocnění - současná cévní mozková příhoda, anamnéza cévní mozkové příhody nebo prodromálního stavu (např. tranzitorní ischemická ataka, TIA)
 - o známá hereditární nebo získaná predispozice k arteriálnímu tromboembolismu, jako je hyperhomocysteinémie a antifosfolipidové protilátky (antikardiolipinové protilátky, lupus antikoagulans)
 - o anamnéza migrény s fokálními neurologickými příznaky
 - o 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
- přítomnost pankreatitidy nebo pozitivní anamnéza, je-li spojena se závažnou hypertriglyceridemií
- přítomnost těžkého jaterního onemocnění nebo pozitivní anamnéza, pokud nedošlo k normalizaci hodnot jaterních funkčních testů
- přítomnost nebo pozitivní anamnéza jaterních nádorů
- přítomnost nebo podezření na maligní nádory závislé na pohlavních hormonech (např. prsu či endometria)
- nediagnostikované vaginální krvácení
- nediagnostikovaná amenorea
- přípravek Foxinette Neo 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

V případě podezření nebo potvrzení VTE nebo ATE má být užívání CHC přerušeno. Vzhledem k teratogenitě antikoagulační terapie (kumarinů) má být zahájena odpovídající alternativní antikoncepce.

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

Poruchy oběhového systému

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. U jiných přípravků, jako je např. kombinace dienogest/ethinylestradiol, může být riziko až 1,6krát vyšší. 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 přípravků kombinované hormonální antikoncepce, 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 CHC obsahující levonorgestrel se asi u 6¹ vyvine VTE během jednoho roku.

Odhaduje se, že z 10 000 žen, které používají CHC obsahující dienogest a ethinylestradiol, se asi u 8 až 11² žen vyvine VTE 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 dienogestu a ethinylestradiolu je mírně zvýšené ve srovnání s rizikem u uživatelék COC obsahující levonorgestrel (poměr rizik 1,57 s rizikem v rozmezí 1,07-2,30).

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

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

Rizikové faktory VTE

Riziko žilních tromboembolických komplikací u uživatelky CHC se může podstatně zvyšovat u ženy, která má další rizikové faktory, zvláště pokud je přítomno více rizikových faktorů (viz tabulka). Přípravek Foxinette Neo je kontraindikován, pokud má žena více rizikových faktorů, které pro ni představují vysoké riziko žilní trombózy (viz bod 4.3). Pokud má žena více než jeden rizikový faktor, je možné, že zvýšení rizika je vyšší než součet jednotlivých faktorů - v tomto případě by mělo být zváženo její celkové riziko VTE. Pokud je poměr přínosů a rizik považován za negativní, neměla by být CHC předepisována (viz bod 4.3).

Tabulka: Rizikové faktory VTE

Rizikový faktor	Poznámka
Obezita (index tělesné hmotnosti nad 30 kg/m ²)	Při zvýšení BMI se významně zvyšuje riziko. Zvláště důležité je zvážit, zda jsou také přítomny další rizikové faktory.
Prodloužená imobilizace, velký chirurgický zákrok, 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 Foxinette Neo 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 erythematosus, hemolyticko-uremický syndrom, chronické zánětlivé onemocnění střev (Crohnova choroba nebo ulcerózní kolitida) a srpkovitá anémie.
Vyšší věk	Zvláště nad 35 let.

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

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

Příznaky VTE (hluboká žilní trombóza a plicní embolie)

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

Příznaky hluboké žilní trombózy (DVT) mohou zahrnovat:

- jednostranný otok nohy a/nebo chodidla nebo podél žíly v noze
- bolest nebo citlivost v noze, která může být pocíťována pouze 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 závrat
- 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 Foxinette Neo 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.

Tumory

Meta-analýza z 54 epidemiologických studií prokázala lehce zvýšené relativní riziko ($RR = 1,24$) diagnózy karcinomu prsu u žen, které právě užívají kombinovaná perorální kontraceptiva. Toto zvýšené riziko postupně klesá během 10 let po ukončení užívání kombinovaných perorálních kontraceptiv. Vzhledem k tomu, že karcinom prsu je relativně 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.

V některých epidemiologických studiích bylo naznačeno, že dlouhodobé užívání kombinovaných perorálních kontraceptiv u žen infikovaných lidským papilomavirem (HPV) může přispívat ke zvýšenému riziku rozvoje cervikálního karcinomu. Dosud však nebylo jasně prokázáno, do jaké míry lze tento výsledek vztahovat k dalším zjištěným faktorům (např. rozdílný počet sexuálních partnerů nebo používání bariérové kontracepce (viz také „Lékařská vyšetření/poradenství“)).

Ve vzácných případech byly u uživatelů kombinovaných perorálních kontraceptiv hlášeny benigní, a ještě vzácněji maligní jaterní tumory. Vzácně tyto tumory vyvolaly rupturu a byly příčinou život ohrožujícího nitrobršíšního krvácení. Objeví-li se silná bolest v nadbřišku, zvětšení jater nebo známky nitrobršíšního krvácení u ženy užívající kombinovaná perorální kontraceptiva, je třeba v diferenciální diagnóze vzít v úvahu možnost jaterního tumoru.

Malignity mohou být život ohrožující nebo mohou mít fatální následky.

Jiné poruchy

Ženy s hypertriglyceridemií nebo mající toto onemocnění v rodinné anamnéze mohou mít při užívání COC zvýšené riziko pankreatitidy.

I když u mnoha žen užívajících kombinovaná perorální kontraceptiva bylo hlášeno malé zvýšení krevního tlaku, klinicky významná zvýšení jsou vzácná. Pokud se však během užívání COC vyskytne trvalá klinicky významná hypertenze, je pro lékaře obezřetné vysadit COC a léčit vysoký tlak. Uzná-li lékař za vhodné, lze COC opět nasadit, pokud je antihypertenzní terapií dosaženo normálních hodnot krevního tlaku. Pokud se při užívání COC u již existující hypertenze nepřetržitě zvyšují hodnoty krevního tlaku nebo výrazně zvyšující se krevní tlak nereaguje přiměřeně na antihypertenzní léčbu, musí být COC vysazen.

Během užívání kombinovaných perorálních kontraceptiv se může vyskytnout chloazma, zejména u žen s anamnézou chloasma gravidarum. Ženy s predispozicí ke chloasmě by se tudíž měly vyhýbat expozici slunečnímu záření nebo ultrafialovým paprskům během užívání kombinovaných perorálních kontraceptiv.

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

Akutní nebo chronické poruchy funkce jater mohou vyžadovat ukončení užívání COC, dokud se hodnoty jaterních funkcí nevrátí do normálu. Opakování cholestatické žloutenky a/nebo svědění související s cholestázou, které se objevily dříve během těhotenství nebo během předchozího užívání pohlavních hormonů, vyžaduje ukončení užívání COC.

Ačkoli COC mohou mít vliv na periferní rezistenci na inzulin a na glukózovou toleranci, neexistují žádné důkazy o potřebě měnit terapeutický režim u diabetiček s nízkými dávkami COC (obsahující <0,05 mg ethinyloestradiolu). Ženy s diabetem je však třeba pečlivě sledovat, zejména v počáteční fázi užívání COC.

Při 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 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.

Nepravidelné krvácení

U uživatelek kombinovaného perorálního kontraceptiva se může objevit krvácení z průniku nebo špinění, 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 stejně jako u všech neobvyklých vaginálních krvácení provést odpovídající diagnostické kroky k vyloučení malignity nebo těhotenství, včetně kyretáže. Je-li obé vyloučeno, antikoncepce pomocí přípravku Foxinette Neo může pokračovat nebo žena může být převedena na jiné hormonální kontraceptivum.

Je možné, že některé uživatelky nebudou mít krvácení z vysazení během přestávky bez užívání tablet. Pokud preparát Foxinette Neo nebyl podáván v souladu s pokyny v bodě 4.2 před prvním vynechaným krvácením z vysazení nebo pokud se krvácení z vysazení nedostaví během dvou následujících cyklů, je třeba definitivně vyloučit těhotenství před pokračujícím užíváním kombinovaného perorálního kontraceptiva.

Snížení účinnosti

Antikoncepční účinnost přípravku Foxinette Neo může být narušena:

- v případě zapomenutí tablet (viz bod 4.2)
- při výskytu silného zvracení či průjmu (viz bod 4.2)
- při souběžném užívání některých léčivých přípravků (viz bod 4.5).

Lékařské vyšetření/konzultace

Před prvním zahájením nebo znovuzahájením léčby přípravkem Foxinette Neo by měla být získána kompletní 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 (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 Foxinette Neo 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 uživatele 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 hormonální antikoncepce nechrání před HIV infekcí (AIDS) a dalšími sexuálně přenosnými chorobami.

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, žlučové kameny, porfyrie, systémový lupus erythematosus, hemolyticko-uremický syndrom, Sydenhamova chorea, herpes gestationis, ztráta sluchu způsobená otosklerózou. Pacientky se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento léčivý přípravek užívat.

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

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

Účinky jiných léčivých přípravků na dienogest / ethinylestradiol

Interakce se mohou vyskytnout u léčivých přípravků, které indukují mikrozomální enzymy, což může mít za následek zvýšenou clearance pohlavních hormonů a může vést ke krvácení při průniku a / nebo k selhání antikoncepce.

Postup

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

Krátkodobá léčba

Ženy léčené některým z enzymy indukujících léčivých přípravků, mají přechodně používat navíc k COC bariérovou kontracepční metodu nebo použít jinou metodu antikoncepce. Bariérová metoda musí být používána po celou dobu léčby současně podávaným léčivým přípravkem, a po dobu dalších 28 dní po ukončení léčby.

Pokud léčba zasáhne do období ukončení užívání tablet COC ze stávajícího blistru, je třeba ihned po přechodu na blistr zahájit užívání tablet z nového blistru bez obvyklé přestávky bez užívání tablet.

Dlouhodobá léčba

U žen s dlouhodobou léčbou léčivými látkami indukujícími jaterní enzymy se doporučuje používat další spolehlivá nehormonální metoda antikoncepce.

V literatuře byly uvedeny následující interakce.

Látky zvyšující clearance COC (snižující účinnost COC indukci enzymu), např.:

Barbituráty, bosentan, karbamazepin, fenytoin, primidon, rifampicin a léky na HIV infekci ritonavir, nevirapin a efavirenz, a pravděpodobně také felbamát, griseofulvin, oxkarbazepin, topiramát a přípravky obsahující rostlinnou látku 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 inhibitory HCV může zvýšit nebo snížit plazmatické koncentrace estrogenu nebo progestinů. Čistý účinek těchto změn může být v některých případech klinicky relevantní.

Proto mají být prostudovány informace o přípravku k souběžné léčbě HIV/HCV, aby byly identifikovány potenciální interakce a související doporučení. V případě jakékoliv pochybnosti mají ženy, které se léčí inhibitorem proteázy nebo nenukleosidovým inhibitorem reverzní transkriptázy, navíc používat další bariérovou kontracepční metodu.

Látky snižující clearance COC (enzymové inhibitory)

Klinický význam možných interakcí s inhibitory enzymů zůstává neznámý. Současné podávání silných inhibitorů CYP3A4 může zvýšit plazmatické koncentrace estrogenu nebo progestinu nebo obou těchto látek.

Prokázalo se, že dávky etorikoxibu v rozmezí od 60 do 120 mg/den zvyšují plazmatické koncentrace ethinylestradiolu 1,4 až 1,6krát, zejména je-li současně užíván s kombinovanou hormonální antikoncepcí obsahující 35 µg ethinylestradiolu.

Účinky dienogestu/ethinylestradiolu na jiné léčivé přípravky

Perorální kontraceptiva mohou ovlivnit metabolismus některých dalších léčivých látek. V souladu s tím se mohou jejich plazmatické a tkáňové koncentrace buď zvýšit (např. cyklosporin) nebo snížit (např. lamotrigin).

Na základě údajů *in vitro* je však inhibice enzymů CYP dienogestem při terapeutické dávce nepravděpodobná.

Klinická data naznačují, že ethinylestradiol inhibuje clearance substrátů CYP1A2, což vedek mírnému (např. theofylin) nebo střednímu (např. tizanidin) zvýšení jejich plazmatických koncentrací.

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

Další formy interakcí

Laboratorní vyšetření

Užívání kombinovaných perorálních kontraceptiv může ovlivnit výsledky některých laboratorních testů, testů jaterních, adrenálních, renálních a thyreoidálních funkcí, plazmatických hladin vazebných proteinů (např. transportního proteinu pro pohlavní hormony (SHBG), lipoproteiny), parametry metabolismu sacharidů, parametry koagulace a fibrinolýzy. Změny obvykle zůstávají v normálním laboratorním rozmezí.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Kombinace dienogest/ethinylestradiol není během těhotenství indikována.

Pokud během užívání kombinace dienogest/ethinylestradiol žena otěhotní, má být přípravek okamžitě vysazen. Rozsáhlé epidemiologické studie však nezaznamenaly zvýšené riziko vrozených vad u dětí narozených ženám užívajícím COC před otěhotněním, ani teratogenní vliv COC nezáměrně užívané během těhotenství.

Studie na zvířatech odhalily nežádoucí účinky během březosti a laktace (viz bod 5.3). Na základě těchto dat získaných na zvířatech nemohou být vyloučeny nežádoucí účinky vyvolané hormonálními účinky aktivních látek. Obecná zkušenost s užíváním COC během těhotenství však neposkytuje důkazy o těchto nežádoucích účincích u lidí.

K dispozici jsou pouze omezené údaje o užívání kombinace dienogest/ethinylestradiol během těhotenství k poskytnutí závěrů ohledně negativních účinků na těhotenství, zdraví plodu a novorozence. Dosud nejsou k dispozici žádné epidemiologické údaje.

Při znovuzahájení užívání kombinace ethinylestradiol/dienogest během poporodního období je třeba brát v úvahu zvýšené riziko VTE (viz bod 4.2 a 4.4).

Kojení

Kojení může být ovlivněno užíváním COC, která mohou snižovat množství a měnit složení mateřského mléka. Během užívání COC mohou malá množství kontracepčních steroidů a/nebo jejich metabolitů přecházet do mateřského mléka. Tato množství mohou mít na dítě vliv. Z toho důvodu se užívání COC obecně nedoporučuje, dokud kojící matka své dítě úplně neodstaví.

4.7 Účinek na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Foxinette Neo nemá žádný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Závažné nežádoucí účinky viz bod 4.4.

Souhrn bezpečnostního profilu

Četnosti nežádoucích účinků ethinylestradiolu/dienogestu v klinických studiích perorální antikoncepce a léčby středně těžkého akné (n = 4942) jsou shrnuty v následující tabulce.

Informace o četnosti nežádoucích účinků jsou založeny na následujících kategoriích:

Velmi časté	($\geq 1/10$)
Časté	($\geq 1/100$ až $< 1/10$)
Méně časté	($\geq 1/1000$ až $< 1/100$)
Vzácné	($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$)
Velmi vzácné	($< 1/10000$)
Není známo	(z dostupných údajů nelze určit).

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky řazeny dle klesající závažnosti.

Třída orgánových systémů	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo
Infekce a infestace		Vaginitida/vulvovaginitida, vaginální kandidóza nebo vulvovaginální mykózy	Salpingo-ooforitida, infekce močových cest, cystitida, mastitida, cervicitida, mykóza, kandidóza, herpes labialis, chřipka, bronchitida, sinusitida, infekce horních cest dýchacích, virová infekce	
Novotvary benigní, maligní a nespecifikované (včetně cyst a			Děložní leiomyom, lipom v prsu	

polypů)				
Poruchy krve a lymfatického systému			Anémie	
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, mentální porucha, nespavost, dyssomnie, agresivita	Změny nálady, snížení libida, zvýšení libida
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy	Závrať, migréna	Ischemická mrtvice, cerebrovaskulární porucha, dystonie	
Poruchy oka			Suchost očí, podráždění oka, oscilopsie, poškození zraku	Nesnášenlivost kontaktních čoček
Poruchy ucha a labyrintu			Náhlá hluchota, hučení v uších, závrať s točením hlavy, porucha sluchu	
Srdeční poruchy			Kardiovaskulární poruchy, tachykardie ¹	
Cévní poruchy		Hypertenze, hypotenze	VTE/ATE/Trombóza/plicní embolie, tromboflebitida, diastolická hypertenze, ortostatická porucha regulace, návaly horka, křečové žíly, žilní poruchy, bolest žil	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			Astma, hyperventilace	
Gastrointestinální poruchy		Bolest břicha ² , nauzea, zvracení, průjem	Gastritida, enteritida, dyspepsie	
Poruchy kůže a podkoží		Akné, alopecie, vyrážka ³ , svědění ⁴ ,	Alergická dermatitida, atopická dermatitida/neurodermatitida, ekzém, psoriáza, hyperhidróza, chloazma, poruchy pigmentace/hyperpigmentace, seborrea, lupy, hirsutismus, kožní změny, kožní reakce, celulitida, pavoučkovité névy	Kopřivka, erythema nodosum, erythema multiforme
Poruchy pohybového systému a			Bolest v zádech, poruchy pohybového systému, myalgie, bolest končetin	

pojivové tkáně				
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Bolest prsou ⁵	Nepravidelné krvácení z vysazení ⁶ , krvácení mezi menstruacemi ⁷ , zvětšení prsou ⁸ , edém prsou, dysmenorea, vaginální výtok, ovariální cysta, bolest v pánevní oblasti	Cervikální dysplázie, cystav oblasti adnexa uteri, cystav prsu, fibrocystická mastopatie, dyspareunie, galaktorea, menstruační poruchy	Výtok z prsu
Vrozené, familiární a genetické vady			Projevy asymptomatického přídutného prsu	
Celkové poruchy a lokální reakce po podání		Únava ⁹	Bolest na hrudi, periferní edém, nemoc připomínající chřipku, zánět, horečka, podrážděnost	Retence tekutin
Vyšetření		Zvýšení tělesné hmotnosti	Zvýšená hladina triglyceridů v krvi, hypercholesterolémie, snížení tělesné hmotnosti, výkyvy v tělesné hmotnosti	

¹ včetně zvýšení srdečního tepu

² včetně bolesti v nadbřišku a podbřišku, nepříjemných pocitů v břiše, plynatosti

³ včetně makulárního exantému

⁴ včetně generalizovaného pruritu

⁵ včetně poruchy prsou a citlivosti prsou

⁶ včetně menorhagie, hypomenorey, oligomenorey a amenorey

⁷ sestávající z vaginální hemoragie a metroragie

⁸ včetně nalití prsou a otoku prsou

⁹ včetně asténie a malátnosti

K popisu specifických nežádoucích účinků byl použit nejvhodnější termín dle MedDRA (verze 12.0). Synonyma či příbuzné choroby nejsou jmenovány, ale je třeba je vzít v úvahu.

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.

Tumory

- u žen užívajících CHC je lehce zvýšená četnost výskytu karcinomu prsu. Protože je však riziko rozvoje karcinomu prsu ve věku pod 40 let nízké, riziko rakoviny prsu je malé při porovnání s celkovým rizikem. Spojitost s používáním CHC není známa. Další informace viz body 4.3 a 4.4.
- tumory jater (benigní a maligní)
- cervikální karcinom.

Další stavy

- ženy s hypertriglyceridemií (zvýšené riziko pankreatitidy při užívání COC)
- hypertenze
- vývoj nebo zhoršení stavů, u nichž není souvislost s užíváním CHC jednoznačná: žloutenka a/nebo pruritus související s cholestázou, tvorba žlučových kamenů, porfyrie, systémový lupus erythematosus, hemolyticko-uremický syndrom, Sydenhamova chorea, herpes gestationis, ztráta sluchu způsobená otosklerózou
- u žen s dědičným angioedémem mohou exogenní estrogeny vyvolávat nebo zhoršovat příznaky angioedému
- poruchy funkce jater

- změny tolerance glukózy nebo vliv na periferní rezistenci na inzulin
- Crohnova nemoc, ulcerózní kolitida
- chloasma.

Interakce

Krvácení z průniku a/nebo selhání antikoncepce může být důsledkem interakce jiných léčivých přípravků (induktorů enzymů) s perorální antikoncepcí (viz bod 4.5).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48,
100 41 Praha 10
webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

4.9 Předávkování

Akutní perorální toxicita ethinylestradiolu a dienogestu je velmi nízká. Pokud například dítě užije několik tablet obsahujících dienogest/ethinylestradiol najednou, toxické příznaky jsou nepravděpodobné.

Mezi příznaky předávkování kombinovanými perorálními kontraceptivy u dospělých a dětí mohou patřit: nevolnost, zvracení, napětí v prsou, ospalost, bolest břicha, ospalost/únava, a u žen a mladých dívek může dojít k vaginálnímu krvácení. Specifické antidotum neexistuje. Léčba by měla být podávána podle symptomů.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Progestogeny a estrogeny, fixní kombinace.
ATC kód: G03AA

Přípravek Foxinette Neo je antiandrogenní kombinovaný přípravek k perorální antikoncepci obsahující estrogen ethinylestradiol a progestogen dienogest.

Mechanismus účinku

Antikoncepční účinek přípravku Foxinette Neo je založen na kombinaci různých faktorů, nejdůležitější z nich je inhibice ovulace a změna ve vaginální sekreci.

Farmakodynamické účinky

Antiandrogenní účinek kombinace ethinylestradiolu a dienogestu je mimo jiné založen na snížení hladiny androgenů v séru. V multicentrické studii s ethinylestradiol/dienogestem bylo prokázáno významné snížení symptomů mírného až středně těžkého akné a příznivé ovlivnění seborey.

Ethinylestradiol

Ethinylestradiol je syntetický estrogen se silným perorálním účinkem. Stejně jako přirozený estradiol má proliferační účinky na epitel ženských pohlavních orgánů. Stimuluje tvorbu cervikálního hlenu, snižuje jeho viskozitu a usnadňuje jeho vytékání. Ethinylestradiol podporuje růst ductus lactiferi a potlačuje laktaci.

Ethinylestradiol stimuluje retenci extracelulární tekutiny. Ethinylestradiol ovlivňuje parametry metabolismu lipidů a sacharidů, hemostázu, systém renin-angiotensin-aldosteron a sérové vazebné proteiny.

Dienogest

Dienogest je derivátem 19-nortestosteronu, který má *in vitro* 10x až 30x nižší afinitu pro progesteronové receptory než jiné syntetické progestogeny. *In vivo* údaje od zvířat prokázaly silný progestogenní účinek a antiandrogenní účinek. *In vivo* dienogest nemá signifikantní androgenní, mineralokortikoidní či glukokortikoidní účinek.

Dávka samotného dienogestu, která inhibuje ovulaci, byla stanovena na 1 mg/den.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Ethinylestradiol

Absorpce

Ethinylestradiol je po perorálním podání rychle a kompletně absorbován. Nejvyšší sérové koncentrace okolo 67 pg/ml je dosaženo během 1,5 – 4 hodin po podání tablet ethinylestradiol/dienogestu. 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 transportního proteinu pro pohlavní hormony (SHBG). Absolutní distribuční objem je 2,8 – 8,6 l/kg.

Biotransformace

Ethinylestradiol podléhá pre-systémové konjugaci ve stěně tenkého střeva a v játrech. Primárně je metabolizován aromatickou hydroxylací, kterou vzniká velké množství různých hydroxylovaných a methylovaných metabolitů. Ty jsou přítomny jako volné metabolity nebo konjugáty s kyselinou glukuronovou a sírovou. Ethinylestradiol podléhá enterohepatálnímu oběhu.

Eliminace

Sérové hladiny ethinylestradiolu klesají ve dvou fázích charakterizovaných poločasem okolo 1 hodiny a 10 – 20 hodin. Nezměněný ethinylestradiol není vylučován. Jeho metabolity jsou vylučovány močí a žlučí v poměru 4 : 6.

Dienogest

Absorpce

Po perorálním podání je dienogest rychle a téměř úplně absorbován. Maximální plazmatické koncentrace 51 ng/ml je dosaženo za 2,5 hod po podání jednotlivé dávky ethinylestradiol/dienogestu. Absolutní biologická dostupnost prokázaná 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 převážně hydroxylací a konjugací s tvorbou endokrinologicky neaktivních metabolitů. Tyto metabolity jsou rychle z plazmy odstraňovány, takže v lidské plazmě kromě nezměněného dienogestu nejsou žádné metabolity nacházeny. Celková clearance (Cl/F) po podání jednotlivé dávky je přibližně 3,6 l/hod.

Eliminace

Sérové hladiny dienogestu klesají s poločasem pohybuje se kolem 9 hodin. Pouze zanedbatelné množství dienogestu je v nezměněné formě vylučováno ledvinami. Po perorálním podání 0,1 mg dienogestu na kg tělesné hmotnosti je poměr renální a fekální exkrece 3:2. Během 6 dnů se vyloučí asi 86 % podané dávky, přičemž hlavní podíl, tj. 42 %, se vyloučí během prvních 24 hodin, hlavně močí.

Rovnovážný stav

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Profil toxicity etinylestradiolu je dobře znám.

Vzhledem ke značným rozdílům pozorovaným u různých druhů zvířat mají výsledky studií na zvířatech pouze omezenou prediktivní hodnotu pro použití u lidí.

U pokusných zvířat etinylestradiol vykazoval embryoletální účinky při relativně nízkých dávkách; pozorovány byly malformace urogenitálního traktu a feminizace plodů mužského pohlaví.

Reprodukční toxikologické studie dienogestu prokázaly typické progestogenní účinky, např. zvýšení před- a poimplantačních ztrát, prodloužení gestace a zvýšení neonatální mortality u potomků. Po vysokých dávkách dienogestu v pozdních stádiích těhotenství a během laktace byla narušena fertilita potomků.

Neklinické údaje založené na konvenčních studiích toxicity po opakovaných dávkách, studiích genotoxicity a karcinogenního potenciálu neodhalily žádná zvláštní rizika pro člověka kromě informací již uvedených v jiných bodech souhrnu údajů o přípravku a která se obecně týkají použití kombinovaných perorálních antikoncepčních přípravků. Mělo by 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 laktosy

Kukuřičný škrob

Povidon K30

Mastek

Magnesium-stearát

Potah tablety

Sodná sůl kroscarmelosy

Maltodextrin

Monohydrát glukosy

Sójový lecithin

Natrium-citrát

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní podmínky uchovávání

Uchovávejte blistr v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Potahované tablety jsou baleny v PVC/PVDC/Al blistrech vložených spolu s kartonovým pouzdem do krabičky.

3x21, 6x21 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Upozornění:

Na blistru je uveden název Starletta Hexal. Pod tímto názvem je léčivý přípravek registrován v členské zemi EHP (Německo), ze které je dovážěn.

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

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Hexal AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Německo

Souběžný dovozce

Pharmedex s.r.o., Lisabonská 799/8, Vysočany, 190 00 Praha 9, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

17/527/12-C/PI/037/17

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/ PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

31.10.2018 / 02.11.2023

10. DATUM POSLEDNÍ REVIZE TEXTU

02.11.2023