

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Omisson 2 mg/0,03 mg

filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Liečivá: dienogest a etinylestradiol

Každá filmom obalená tableta obsahuje:

Dienogest 2 mg

Etinylestradiol 0,03 mg

Pomocná látka so známym účinkom

Monohydrát laktózy (60,90 mg)

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta

Biele okrúhle filmom obalené tablety. Priemer približne 5 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

- Hormonálna antikoncepcia.
- Liečba stredne závažného akné po zlyhaní primeranej lokálnej liečby alebo liečby perorálne podávanými antibiotikami u žien, ktoré si zvolia perorálnu antikoncepciu.

Pri rozhodovaní o predpísaní lieku Omisson sa majú zväžiť aktuálne rizikové faktory u danej ženy, najmä tie, ktoré sú spojené s venóznou tromboembóliou (venous thromboembolism, VTE), a ako je riziko vzniku VTE pri používaní Omissonu porovnateľné s inou kombinovanou hormonálnou antikoncepciou (Combined Hormonal Contraceptives, CHC) (pozri časti 4.3 a 4.4).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Jedna tableta Omissonu denne počas 21 po sebe nasledujúcich dní.

Tablety sa majú užívať každý deň v približne rovnakom čase, ak je to potrebné, s trochou tekutiny.

Prvá tableta, ktorú treba užiť, je tá ktorá zodpovedá dňu v týždni, v ktorom sa začína užívanie lieku, ako je to napísané na blistri (napr. „Po“ ako pondelok).

Zvyšok tabliet sa užíva v smere šípky dovedy, kým sa nespotrebuje celý blister. Po spotrebovaní prvých 21 tabliet sa má urobiť 7-dňová prestávka. Po dvoch až štyroch dňoch od užívania poslednej tablety obvykle začne krvácanie z vysadenia.

Či sa krvácanie objavilo alebo nie, nové balenie sa má začať užívať po 7 dňoch bez liečby.

Antikoncepčná ochrana pôsobí aj počas tejto 7-dňovej prestávky v užívaní lieku.

Začiatok užívania Omissonu

- *Bez predchádzajúceho používania hormonálnej antikoncepcie počas minulého mesiaca:*

Liek sa začne užívať v prvý deň cyklu (prvý deň menštruácie). Ak sa užíva správne, účinok antikoncepcie začína v prvý deň užívania lieku.

Ak sa liek začne užívať 2. – 5. deň, majú sa počas prvých 7 dní užívania tabliet používať navyše aj metódy nehormonálnej antikoncepcie (bariérové metódy).

- *Prechod z inej kombinovanej hormonálnej antikoncepcie (kombinovaná perorálna antikoncepcia (combined oral contraceptive, COC), vaginálny krúžok a transdermálna náplast):*

Užívanie Omissonu sa má pokiaľ možno začať deň po užití poslednej tablety obsahujúcej liečivá (aktívnej tablety) predchádzajúcej kombinovanej perorálnej antikoncepcie (COC), najneskôr však v deň nasledujúci po zvyčajnom období bez užívania tabliet alebo po období užívania placebo (bez hormónov) tabliet predchádzajúcej kombinovanej perorálnej antikoncepcie.

Ak sa predtým používala transdermálna náplast alebo vaginálny krúžok, užívanie Omissonu sa má začať pokiaľ možno v deň odstránenia transdermálnej náplasti alebo vaginálneho krúžku, najneskôr však v deň ďalšej plánovanej aplikácie.

- *Prechod z metódy podávania samotného progestagénu (minitableta, implantáty, injekčné formy) alebo z používania vnútromaternicového telieska:*

Ak sa pred liečbou používala minitableta, prechod môže začať v ktorýkoľvek deň; prechod z používania implantátu alebo vnútromaternicového telieska sa musí uskutočniť v deň ich odstránenia; a pri používaní injekčnej formy vtedy, keď sa má podať nasledujúca injekcia. V každom prípade je potrebné počas prvých 7 dní užívania Omissonu používať nehormonálnu metódu ochrany (bariérovú metódu).

- *Po potrate v prvom trimestri* sa môže ihneď začať užívať Omisson. V takom prípade nie sú potrebné žiadne ďalšie antikoncepčné opatrenia.

- *Po pôrode alebo po potrate v druhom trimestri* (používanie počas obdobia dojčenia, pozri časť 4.6).

Keďže sa v období hneď po pôrode zvyšuje riziko tromboembolických príhod, s užívaním perorálnej antikoncepcie sa u nedojčiacich matiek, ani po potrate v druhom trimestri nemá začínať do 21 až 28 dní po pôrode. Ak sa začne neskôr, má sa počas prvých 7 dní užívania lieku používať ešte aj metóda nehormonálnej antikoncepcie (bariérová metóda). Ak už došlo k pohlavnému styku, pred začiatkom užívania lieku treba vylúčiť graviditu alebo je potrebné počkať do prvej spontánnej menštruácie.

Trvanie liečby

Omisson sa môže užívať tak dlho, ako sa vyžaduje metóda hormonálnej antikoncepcie a ak sa nevyskytli žiadne zdravotné riziká (pozri časť 4.4 Lekárske vyšetrenie/konzultácia).

Viditeľné zlepšenie stavu akné sa zvyčajne prejaví najskôr po troch mesiacoch a ďalšie zlepšenie sa hlásilo po šiestich mesiacoch liečby. Na posúdenie toho, či je potrebné v liečbe pokračovať, sa má stav u žien hodnotiť po troch až šiestich mesiacoch od začiatku liečby a následne v pravidelných intervaloch.

Postup pri vynechaní tabliet

Ak sa Omisson neužíva pravidelne, antikoncepčný účinok sa môže znížiť.

Ak sa vynechá jedno užitie lieku, ale užije sa do 12 hodín od obvyklého času užívania, antikoncepčný účinok nebude ovplyvnený. Všetky nasledujúce tablety sa majú opäť užívať v obvyklom čase.

Ak sa tableta užije neskôr ako po 12 hodinách od obvyklého času užívania, antikoncepčný účinok už nemožno zaručiť. Pravdepodobnosť gravidity je tým vyššia, čím bližšie je vynechaná tableta k prestávke v užívaní tabliet.

Ak sa obvyklé krvácanie z vysadenia po vynechanej dávke neobjaví, graviditu treba vylúčiť predtým, ako sa začnú užívať tablety z nového blistra.

V prípade vynechania tablety platia nasledujúce dve pravidlá:

1. Užívanie tabliet sa nemá prerušiť na viac ako 7 dní.
2. Na dosiahnutie účinnej supresie osi hypotalamus-hypofýza-ovária je potrebné pravidelné užívanie aktívnych tabliet aspoň 7 dní.

V prípade vynechania tabliet je potrebné vykonať nasledovné:

1. týždeň

Podanie poslednej vynechanej tablety sa má vykonať čo najskôr, aj keď to znamená užitie 2 tabliet naraz. Potom sa ďalšie tablety užívajú v obvyklom čase. Okrem toho sa má ďalších 7 dní používať metóda nehormonálnej antikoncepcie. Ak došlo v predchádzajúcich 7 dňoch k pohlavnému styku, má sa zvážiť možnosť gravidity. Čím viac tabliet sa vynechá a čím sú bližšie k pravidelnému intervalu bez užívania tabliet, tým vyššie je riziko gravidity.

2. týždeň

Používateľka má užiť poslednú vynechanú tabletu hneď ako si spomenie, aj keby to znamenalo užitie dvoch tabliet súčasne. Potom pokračuje v užívaní tabliet vo zvyčajnom čase.

Ak sa vynechá tableta iba jedenkrát počas druhého týždňa, nie je potrebné používať ďalšie antikoncepčné metódy.

Ak sa vynechá viac ako jedna tableta v období pred objavením sa ďalšieho krvácania z vysadenia, má sa použiť ešte aj metóda nehormonálnej antikoncepcie.

3. týždeň

Vzhľadom na blížiaci sa 7-dňový interval bez užívania tabliet hrozí riziko zníženia spoľahlivosti. Úpravou schémy užívania sa však stále dá zabrániť zníženiu antikoncepčnej ochrany. V prípade dodržania jedného z nasledovných dvoch postupov nie sú potrebné žiadne doplnkové antikoncepčné opatrenia, za predpokladu, že žena užívala všetky tablety počas 7 dní predchádzajúcich prvému vynechaniu tablety správne. V opačnom prípade má žena postupovať podľa prvej z nasledujúcich dvoch možností a používať v priebehu nasledujúcich 7 dní aj doplnkové opatrenia.

1. Používateľka má užiť poslednú vynechanú tabletu hneď ako si spomenie, aj keby to znamenalo užitie dvoch tabliet súčasne. Potom pokračuje v užívaní tabliet vo zvyčajnom čase. Ak je medzi vynechanou tabletou a poslednou tabletou aktuálneho blistra menej ako 7 dní, nové balenie sa má začať užívať okamžite (bez prestávky v užívaní) deň po podaní poslednej tablety z tohto blistrového balenia. Obvyklé krvácanie z vysadenia sa pravdepodobne do spotrebovania tohto druhého balenia neobjaví. Môže sa však vyskytnúť medzimenštruačné krvácanie alebo špinenie.
2. Alternatívne sa môže užívanie ďalších tabliet z aktuálneho blistra prerušiť a prestávka v užívaní tabliet sa môže predĺžiť. Po prestávke v užívaní tabliet v dĺžke najviac 7 dní, vrátane dní s vynechanými tabletami, sa môže pokračovať v užívaní tabliet z ďalšieho blistra.

Postup v prípade vracania alebo hnačky

V prípade vracania alebo silnej hnačky počas prvých 4 hodín po podaní Omissonu liečivo nemusí byť celkom absorbované a treba používať aj ďalšie antikoncepčné opatrenia. Okrem toho platia rovnaké pokyny ako v prípade jednorazovo vynechanej tablety (pozri tiež časť 4.2). Ak sa má zachovať obvyklý plán užívania, musia sa užiť ďalšie tablety z nového blistra. V prípade pretrvávajúcich alebo opakovaných gastrointestinálnych ťažkostí sa majú použiť ešte aj metódy nehormonálnej antikoncepcie a je potrebné informovať lekára.

Oddialenie krvácania z vysadenia

Ak chce žena užívať tento liek oddialiť krvácanie z vysadenia, má pokračovať priamo v užívaní tabliet z ďalšieho blistra Omissonu, bez prestávky v užívaní tabliet. Krvácanie z vysadenia sa dá oddialiť podľa potreby, ale maximálne do spotrebovania druhého blistra. Počas tohto obdobia môže nastať medzimenštruačné krvácanie alebo špinenie. Po obvyklej 7-dňovej prestávke v užívaní tabliet môže užívanie Omissonu pokračovať ako obvykle.

Dodatočné informácie pre osobitné skupiny pacientok

Pediatrická populácia

Omisson je indikovaný až po menarché.

Staršie osoby

Neaplikovateľné. Omisson nie je indikovaný po menopauze.

Porucha funkcie pečene

Omisson je kontraindikovaný u žien so závažnými ochoreniami pečene (pozri tiež časť 4.3).

Porucha funkcie obličiek

Omisson nebol osobitne skúšaný u pacientok s poruchou funkcie obličiek. Dostupné údaje nenaznačujú potrebu zmeny v liečbe v tejto populácii pacientok.

Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

4.3 Kontraindikácie

Kombinovaná hormonálna antikoncepcia (CHC) sa nemá používať v nasledujúcich podmienkach:

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Prítomnosť alebo riziko vzniku venózneho tromboembólie (venous thromboembolism, VTE)
 - Venózna tromboembólia – prítomná VTE (liečená antikoagulantami) alebo v anamnéze (napr. trombóza hlbokých žíl [deep venous thrombosis, DVT] alebo pľúcna embólia [pulmonary embolism, PE]).
 - Známa dedičná alebo získaná predispozícia na vznik venózneho tromboembólie, ako napríklad rezistencia voči APC (vrátane faktora V Leiden), deficiencia antitrombínu-III, deficiencia proteínu C, deficiencia proteínu S alebo iná trombogénna koagulopatia, trombogénna valvulopatia alebo trombogénne poruchy srdcového rytmu.
 - Závažný chirurgický zákrok s dlhodobou imobilizáciou (pozri časť 4.4).
 - Vysoké riziko vzniku venózneho tromboembólie z dôvodu prítomnosti viacerých rizikových faktorov (pozri časť 4.4).
- Prítomnosť alebo riziko vzniku arteriálnej tromboembólie (arterial thromboembolism, ATE)
 - Arteriálna tromboembólia – prítomná arteriálna tromboembólia, arteriálna tromboembólia v anamnéze (napríklad infarkt myokardu) alebo stav, ktorý je jej skorým príznakom (napríklad *angina pectoris*).
 - Cievne mozgové ochorenie – prítomná cievna mozgová príhoda, cievna mozgová príhoda v anamnéze alebo stav, ktorý je jej skorým príznakom (napríklad prechodný ischemický záchvat, transient ischaemic attack, TIA).
 - Známa vrodená alebo získaná predispozícia na vznik arteriálnej tromboembólie, ako napríklad hyperhomocysteinémia a antifosfolipidové protilátky (antikardiolipínové protilátky, lupusové antikoagulanty).
 - Migréna s ložiskovými neurologickými symptómami v anamnéze.
 - Vysoké riziko vzniku arteriálnej tromboembólie z dôvodu viacerých rizikových faktorov (pozri časť 4.4) alebo prítomnosti jedného závažného rizikového faktora, ako napríklad:
 - diabetes mellitus s cievnymi symptómami,
 - závažná hypertenzia,
 - závažná dyslipoproteinémia.

- Fajčenie (pozri časť 4.4).
- Pankreatitída v súčasnosti alebo v anamnéze, ak súvisí so závažnou hypertriglyceridémiou.
- Závažné ochorenie pečene v súčasnosti alebo v anamnéze, až kým sa hodnoty funkcie pečene nevrátia k normálu (tiež Dubinov-Johnsonov a Rotorov syndróm).
- Nádory pečene v súčasnosti alebo v anamnéze (benígne alebo malígne).
- Známe alebo suspektné malignity ovplyvnené pohlavnými steroidmi (napr. pohlavných orgánov alebo prsníka).
- Nediagnostikované vaginálne krvácanie.
- Nediagnostikovaná amenorea.
- Súbežné užívanie Omissonu s liekmi obsahujúcimi ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir, s liekmi obsahujúcimi glekaprevir/pibrentasvir alebo sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir je kontraindikované (pozri časť 4.5).

Prítomnosť jedného závažného alebo niekoľkých rizikových faktorov žilovej alebo arteriálnej trombózy môže tiež znamenať kontraindikáciu (pozri časť 4.4).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Upozornenia

Ak je prítomný ktorýkoľvek zo stavov alebo rizikových faktorov uvedených nižšie, vhodnosť užívania Omissonu sa má s danou ženou prekonzultovať.

Ženu treba upozorniť, že ak dôjde k zhoršeniu alebo prvému prejavu ktoréhokoľvek z týchto stavov alebo rizikových faktorov, má sa obrátiť na svojho lekára, ktorý určí, či má ukončiť užívanie Omissonu.

V prípade suspektnej alebo potvrdenej VTE alebo ATE sa má užívanie CHC ukončiť. V prípade, že sa začne s antikoagulačnou terapiou, má sa nasadiť primeraná alternatívna antikoncepcia z dôvodu teratogenity antikoagulačnej terapie (kumaríny).

Dôvody pre okamžité ukončenie užívania Omissonu (navyššie ku kontraindikáciám uvedeným v časti 4.3):

- Známa alebo suspektná gravidita.
- Prvé prejavy zápalu žíl alebo prejavy mozgovej trombózy (vrátane retinálnej trombózy), embólie alebo infarktu myokardu.
- Trvalo zvýšená hladina krvného tlaku vyššia ako 140/90 mmHg. Len čo sa počas antihypertenzívnej liečby hladina krvného tlaku normalizuje, môže sa zväziť opakované podávanie kombinovanej perorálnej antikoncepcie. Ak počas používania kombinovanej perorálnej antikoncepcie pri už existujúcej hypertenzii konštantne zvýšené hodnoty krvného tlaku alebo významné zvýšenie krvného tlaku primerane nereagujú na antihypertenzívnu liečbu, kombinovaná perorálna antikoncepcia sa musí vysadiť.
- Plánovaná operácia (aspoň 4 týždne vopred) a/alebo dlhodobá imobilizácia (napr. po nehode). S užívaním lieku sa nemá začať skôr ako 2 týždne po úplnej remobilizácii.
- Prvý výskyt alebo zhoršenie migrény.
- Ak sa objavia bolesti hlavy s neobvyklou frekvenciou, trvaním alebo intenzitou alebo ak sa náhle objavia fokálne neurologické príznaky (možný prvý prejav mozgovej mŕtvice).
- Silná bolesť vo vrchnej časti brucha, zväčšená pečeň alebo prejavy vnútrob brušného krvácania (možné indikácie nádoru pečene, pozri časť 4.4 „Nádory“).
- Výskyt žltacky, hepatitídy, generalizovaného pruritu, cholestázy a abnormálnych hodnôt funkcie pečene. V prípade obmedzenej funkcie pečene sa znižuje metabolizmus steroidných hormónov. Je potrebné prerušiť používanie COC, až kým sa markery funkcie pečene nevrátia do normálu. Opakovanie cholestatickej žltacky a/alebo svrbenia súvisiaceho s cholestázou, ktoré sa predtým vyskytli počas tehotenstva alebo počas predchádzajúceho použitia pohlavných steroidov, si vyžaduje ukončenie užívania COC.
- Akútny diabetes mellitus.
- Nová alebo opakovaná porfýria.

Ochorenia/rizikové faktory vyžadujúce osobitnú lekársku starostlivosť:

- Ochorenia srdca alebo obličiek, pretože liečivo etinylestradiol môže spôsobovať zadržiavanie tekutín.
- Povrchová flebitída, veľmi výrazná tendencia k výskytu kŕčových žíl, ťažkosti s periférnym krvácaním, pretože môžu súvisieť s výskytom trombózy.
- Zvýšenie krvného tlaku (na hodnoty vyššie ako 140/90 mmHg).
- Porucha metabolizmu lipidov. U užívateľiek s poruchou metabolizmu tukov môže etinylestradiol (estrogénová časť Omissonu) spôsobovať prudké zvýšenie hladiny triglyceridov v plazme a následne pankreatitídu a iné komplikácie (pozri tiež časť 4.3).
- Kosáčikovitá anémia.
- Ochorenia pečene v anamnéze.
- Choroby žľazy.
- Migréna.
- Depresia. Musí byť jasné, či sa depresia spája s užívaním Omissonu. V prípade potreby sa majú použiť iné metódy nehormonálnej antikoncepcie.
- Znížená glukózová tolerancia/diabetes mellitus. Aj keď COC môže mať vplyv na inzulínovú rezistenciu a glukózovú toleranciu, neexistuje dôkaz o potrebe zmeniť terapeutický režim u diabetičiek užívajúcich nízкодávkovú COC (obsahujúcu < 0,05 mg etinylestradiolu). Diabetičky však treba starostlivo sledovať, najmä v začiatočnom štádiu užívania COC a potrebná dávka inzulínu alebo iného antidiabetika sa môže meniť.
- Fajčenie.
- Epilepsia. Ak sa pri užívaní Omissonu zvyšuje výskyt epileptických záchvatov, má sa zvážiť použitie iných metód antikoncepcie.
- Sydenhamova chorea.
- Chronické zápalové ochorenia čriev (Crohnova choroba, ulcerózna kolitída).
- Hemolyticko-uremický syndróm.
- Fibromyóm maternice.
- Otokleróza.
- Dlhotrvajúca imobilizácia.
- Obezita.
- Systémový lupus erythematosus.
- Ženy vo veku 40 rokov a staršie.

Závažné nežiaduce účinky kombinovanej perorálnej antikoncepcie

Užívanie kombinovanej perorálnej antikoncepcie sa spája so zvýšeným rizikom rôznych závažných ochorení, ako je napríklad infarkt myokardu, tromboembólia, mozgová príhoda a neoplázia pečene. Riziko morbidít a mortality sa ešte viac zvyšuje, ak sa vyskytnú aj iné rizikové faktory, ako napríklad hypertenzia, hyperlipidémia, nadváha a diabetes.

Fajčenie zvyšuje riziko niektorých kardiovaskulárnych nežiaducich účinkov hormonálnej antikoncepcie. Riziko sa ďalej zvyšuje so silnejším fajčením a rastúcim vekom. Preto ženy staršie ako 30 rokov nemajú pri používaní hormonálnej antikoncepcie fajčiť. Ak fajčiť neprestanú, majú sa použiť iné metódy antikoncepcie (pozri časť 4.3).

Depresívna nálada a depresia sú známe nežiaduce účinky, ktoré sa vyskytujú pri používaní hormonálnej antikoncepcie (pozri časť 4.8). Depresia môže byť závažná a je všeobecne známym rizikovým faktorom pre samovražedné správanie a samovraždu. Ženám je potrebné odporučiť, aby v prípade výskytu zmien nálady a príznakov depresie kontaktovali svojho lekára, vrátane prípadov, kedy sa tieto príznaky objavia krátko po začatí liečby.

Tromboembolické a iné cievne ochorenia.

Riziko vzniku venózneho tromboembólie (VTE)

Používanie ktorejkoľvek kombinovanej hormonálnej antikoncepcie (CHC) zvyšuje riziko vzniku venózneho tromboembólie (VTE) v porovnaní s jej nepoužívaním. **Lieky, ktoré obsahujú levonorgestrel, norgestimát alebo noretisterón, sú spojené s najnižším rizikom vzniku VTE. Iné**

lieky, ako napríklad Omisson, môžu mať toto riziko až 1,6-násobne vyššie. Rozhodnutie používať ktorýkoľvek iný liek, ako liek s najnižším rizikom vzniku VTE, sa má urobiť len po konzultácii s danou ženou, aby sa zaručilo, že rozumie riziku vzniku VTE pri používaní Omissionu, tomu, ako jej aktuálne rizikové faktory ovplyvňujú toto riziko, a že riziko vzniku VTE je najvyššie v prvom roku používania CHC. Sú taktiež aj určité dôkazy o tom, že sa toto riziko zvyšuje pri opätovnom začatí používania CHC po prerušení používania trvajúcom 4 týždne alebo dlhšie.

U približne 2 z 10 000 žien, ktoré nepoužívajú CHC a nie sú gravidné, vznikne VTE v priebehu jedného roka. Avšak u každej jednej ženy môže byť toto riziko oveľa vyššie v závislosti od prítomných rizikových faktorov (pozri nižšie).

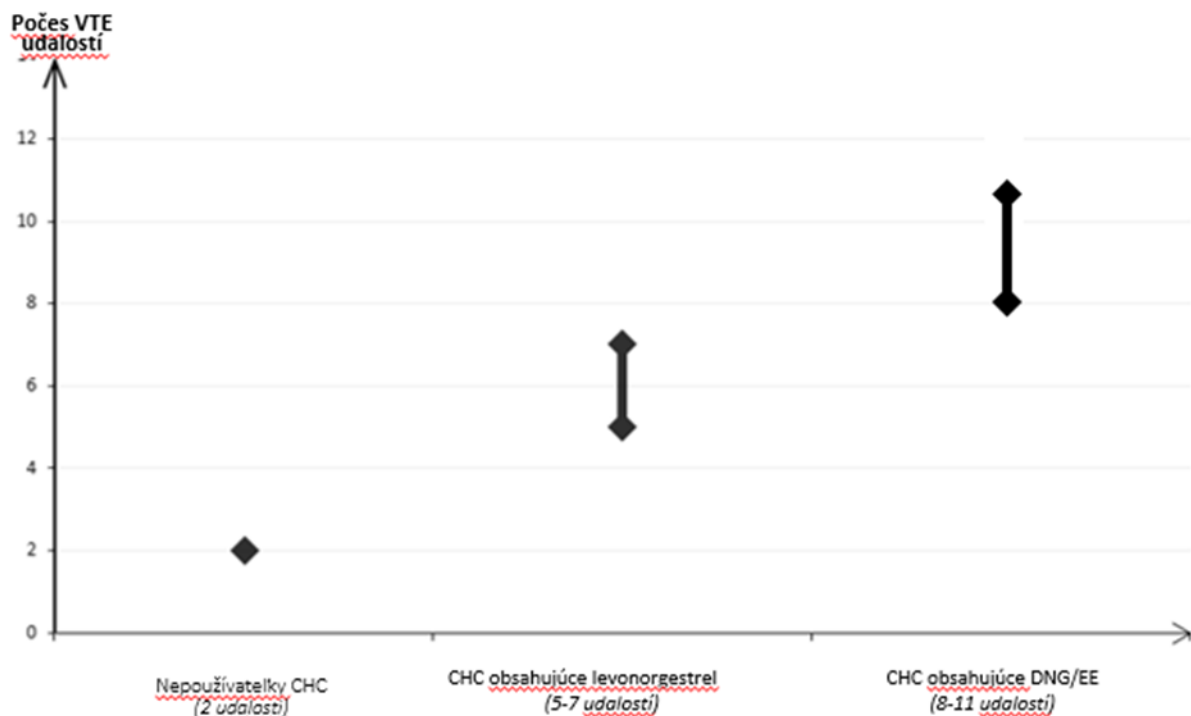
Epidemiologické štúdie u žien, ktoré používajú nízкодávkovú kombinovanú hormonálnu antikoncepciu (< 50 mikrogramov etinylestradiolu) ukázali, že VTE sa vyskytuje približne u 6 až 12 žien z 10 000 v priebehu jedného roka.

Odhaduje sa, že VTE sa vyskytne v priebehu jedného roka u približne 6¹ žien z 10 000 žien, ktoré používajú nízкодávkovú CHC obsahujúcu levonorgestrel.

Odhaduje sa², že VTE sa vyskytne v priebehu jedného roka u približne 8 až 11 žien z 10 000 žien, ktoré používajú CHC obsahujúcu dienogest a etinylestradiol.

Počet výskytov VTE za rok je nižší ako počet očakávaný počas gravidity alebo v období po pôrode. VTE sa môže v 1 až 2 % prípadov skončiť smrťou.

Počet VTE udalostí u 10 000 žien počas jedného roka



U používateľiek CHC bol mimoriadne zriedkavo hlásený výskyt trombózy v iných krvných cievach, napr. v pečenných, mezenterických, obličkových alebo sietnicových žilách a tepnách.

¹ Stredný bod rozpätia 5 – 7 (prípadov) na 10 000 ženských rokov (ŽR), založený na relatívnom riziku kombinovanej hormonálnej antikoncepcie (CHC) obsahujúcej levonorgestrel oproti 2,3 až 3,6 u nepoužívateľiek.

² Údaje z metaanalýzy odhadujú, že riziko VTE u užívateľiek dienogestu a etinylestradiolu je mierne vyššie v porovnaní s užívateľkami CHC obsahujúcej levonorgestrel (pomer rizika 1,57 s rizikom v rozmedzí od 1,07 do 2,30).

Rizikové faktory vzniku VTE

Riziko vzniku venózných tromboembolických komplikácií u používateľiek CHC sa môže značne zvýšiť u ženy s ďalšími rizikovými faktormi, najmä ak má viacero rizikových faktorov (pozri tabuľku).

Omisson je kontraindikovaný, ak má žena viacero rizikových faktorov, ktoré ju vystavujú vysokému riziku vzniku venózne trombózy (pozri časť 4.3). Ak má žena viac ako jeden rizikový faktor, zvýšenie rizika môže byť väčšie než súčet jednotlivých faktorov – v takomto prípade sa má zvážiť jej celkové riziko výskytu VTE. Ak sa pomer prínosov a rizík považuje za negatívny, CHC sa nemá predpisovať (pozri časť 4.3).

Tabuľka: Rizikové faktory vzniku VTE

Rizikový faktor	Komentár
Obezita (index telesnej hmotnosti nad 30 kg/m ²)	Riziko sa výrazne zvyšuje so zvyšovaním BMI. Obzvlášť dôležité je to zvážiť, ak sú prítomné aj ďalšie rizikové faktory.
Dlhodobá imobilizácia, závažný chirurgický zákrok, akýkoľvek chirurgický zákrok na nohách alebo panve, neurochirurgický zákrok alebo závažný úraz. Poznámka: dočasná imobilizácia vrátane cestovania leteckou dopravou trvajúcou > 4 hodiny môže byť tiež rizikovým faktorom pre vznik VTE, najmä u žien s ďalšími rizikovými faktormi.	V týchto prípadoch sa odporúča prerušiť používanie náplasti/tablety/kružku (v prípade plánovaného chirurgického zákroku najmenej štyri týždne pred zákrokom) a pokračovať v ňom najskôr dva týždne po úplnom obnovení pohyblivosti. Má sa používať iný spôsob antikoncepcie, aby sa zabránilo neželanej gravidite. Ak sa užívanie Omissonu nepreruší včas, má sa zvážiť antitrombotická liečba.
Pozitívna rodinná anamnéza (akýkoľvek výskyt venózne tromboembólie u súrodenca alebo rodiča, najmä v relatívne skorom veku, napr. do 50 rokov).	Ak existuje podozrenie na dedičnú predispozíciu, žena sa má pred rozhodnutím o užívaní ktorejkoľvek CHC poradiť s odborným lekárom.
Iné zdravotné stavy spojené s VTE	Rakovina, systémový <i>lupus erythematosus</i> , hemolyticko-uremický syndróm, chronické zápalové ochorenie čriev (Crohnova choroba alebo ulcerózna kolitída) a kosáčikovitá anémia
Zvyšujúci sa vek	Najmä nad 35 rokov

Neexistuje žiadna zhoda ohľadom možnej úlohy krčových žíl a povrchovej tromboflebitídy pri vzniku alebo progresii venózne trombózy.

Musí sa zvážiť zvýšené riziko vzniku tromboembólie počas gravidity a najmä počas 6-týždňového obdobia šestonedelia (informácie o „Fertilite, gravidite a laktácii“, pozri časť 4.6) alebo v prípade potratu v druhom trimestri (pozri tiež časť 4.2).

Príznaky VTE (trombóza hlbokých žíl a pľúcna embólia)

Žena má byť poučená, aby v prípade príznakov vyhľadala okamžitú lekársku pomoc a informovala zdravotníckeho pracovníka, že používa CHC.

Príznaky trombózy hlbokých žíl (DVT) môžu zahŕňať:

- jednostranný opuch nohy a/alebo chodidla alebo pozdĺž žily v nohe,
- bolesť alebo citlivosť v nohe, ktorú možno pociťovať iba v stoji alebo pri chôdzi,
- zvýšené teplo v postihnutej nohe, sčervenanie alebo zmena sfarbenia pokožky na nohe.

Príznaky pľúcnej embólie (PE) môžu zahŕňať:

- náhly nástup nevysvetliteľnej dýchavičnosti alebo rýchleho dýchania,
- náhly kašeľ, ktorý môže súvisieť s hemoptýzou,
- ostrú bolesť v hrudníku,
- závažný pocit točenia hlavy alebo závrat,
- rýchly alebo nepravidelný srdcový rytmus.

Niektoré z týchto príznakov (napríklad „dýchavičnosť“, „kašeľ“) sú nešpecifické a môžu byť nesprávne interpretované ako častejšie alebo menej závažné udalosti (napríklad infekcie dýchacích ciest).

Medzi ďalšie prejavy vaskulárnej oklúzie môžu patriť: náhla bolesť, opuch a mierne zmodranie niektorej končatiny, „akútne“ brucho.

Ak dôjde k oklúzii v oku, medzi symptómy môžu patriť bezbolestné rozmazané videnie, ktoré môže postupne prechádzať až do straty zraku. Niekedy môže dôjsť k strate zraku takmer okamžite.

Riziko vzniku arteriálnej tromboembólie (ATE)

Epidemiologické štúdie spájajú používanie CHC so zvýšeným rizikom vzniku arteriálnej tromboembólie (infarkt myokardu) alebo cievnej mozgovej udalosti (napr. prechodný ischemický záchvat, cievna mozgová príhoda). Arteriálne tromboembolické udalosti sa môžu končiť smrťou.

Rizikové faktory pre vznik ATE

Riziko vzniku arteriálnych tromboembolických komplikácií alebo cerebrálnych udalostí u používateľiek CHC sa zvyšuje u žien s rizikovými faktormi (pozri tabuľku). Omisson je kontraindikovaný, ak má žena jeden závažný alebo viacero rizikových faktorov vzniku ATE, ktoré ju vystavujú vysokému riziku vzniku arteriálnej trombózy (pozri časť 4.3). Ak má žena viac než jeden rizikový faktor, zvýšenie rizika môže byť väčšie než súčet jednotlivých faktorov – v takomto prípade sa má zvážiť jej celkové riziko. Ak sa pomer prínosov a rizík považuje za negatívny, CHC sa nemá predpisovať (pozri časť 4.3).

Tabuľka: Rizikové faktory pre vznik ATE

Rizikový faktor	Komentár
Zvyšujúci sa vek	Najmä nad 35 rokov
Fajčenie	Ženám sa má odporučiť, aby nefajčili, ak chcú používať CHC. Ženám vo veku nad 35 rokov, ktoré pokračujú vo fajčení, sa má dôrazne odporučiť, aby používali iný spôsob antikoncepcie.
Hypertenzia	
Obezita (index telesnej hmotnosti nad 30 kg/m ²).	Riziko sa výrazne zvyšuje so zvyšovaním BMI. To je dôležité najmä u žien s ďalšími rizikovými faktormi.
Pozitívna rodinná anamnéza (akýkoľvek výskyt arteriálnej tromboembólie u súrodenca alebo rodiča, najmä v relatívne mladom veku, napr. do 50 rokov).	Ak existuje podozrenie na dedičnú predispozíciu, ženu musí pred rozhodnutím o používaní ľubovoľnej CHC vyšetriť odborný lekár.
Migréna	Zvýšenie frekvencie alebo závažnosti migrény v priebehu používania CHC (čo môžu byť skoré príznaky cievnej mozgovej príhody) môže byť dôvodom na okamžité prerušenie užívania lieku.
Ďalšie zdravotné stavy spojené s nežiaducimi vaskulárnymi udalosťami.	Diabetes mellitus, hyperhomocysteinémia, ochorenie srdcových chlopní a atriálna fibrilácia, dyslipoproteínémia a systémový <i>lupus erythematosus</i> .

Medzi ďalšie ochorenia, pri ktorých môžu mať artérie význam, patrí systémový *lupus erythematosus*, hemolyticko-uremický syndróm a chronické zápalové ochorenia čriev (Crohnova choroba, ulcerózna kolitída).

Príznaky ATE

V prípade príznakov sa má žene odporučiť, aby bezodkladne vyhľadala lekársku pomoc a informovala zdravotníckeho pracovníka, že používa CHC.

Príznaky cievnej mozgovej príhody môžu zahŕňať:

- náhla strata citlivosti alebo slabosť tváre, ruky alebo nohy, najmä na jednej strane tela,

- náhle problémy s chôdzou, závrat, strata rovnováhy alebo koordinácie,
- náhla zmätenosť, problémy s rečou alebo jej porozumením,
- náhle problémy so zrakom jedného alebo oboch očí,
- náhla, závažná alebo dlhodobá bolesť hlavy bez známej príčiny,
- strata vedomia alebo mdloba so záchvatom alebo bez neho.

Dočasné príznaky naznačujú, že udalosťou je prechodný ischemický záchvat (TIA).

Príznaky infarktu myokardu (myocardial infarction, MI) môžu zahŕňať:

- bolesť, nepohodlie, tlak, ťažoba, pocit stláčania alebo plnosti v hrudi, ruke alebo pod hrudnou kosťou,
- nepohodlie vyžarujúce do chrbta, čeluste, hrdla, ruky, žalúdka,
- pocit plnosti, zažívacích problémov alebo dusenia sa,
- potenie, nevoľnosť, vracanie alebo závrat,
- extrémna slabosť, úzkosť alebo dýchavičnosť,
- rýchly alebo nepravidelný srdcový rytmus.

Nádory

Prsník

Metaanalýza 54 epidemiologických štúdií uvádza, že sa mierne zvýšilo relatívne riziko ($RR = 1,24$) diagnostikovania rakoviny prsníka u žien počas užívania kombinovanej perorálnej antikoncepcie. Zvýšené riziko postupne klesá v období 10 rokov po ukončení užívania kombinovanej perorálnej antikoncepcie. Pretože výskyt rakoviny prsníka je u žien vo veku do 40 rokov zriedkavý, zvýšený počet diagnostikovanej rakoviny prsníka u žien, ktoré užívajú alebo užívali kombinovanú perorálnu antikoncepciu je v pomere k celkovému riziku rakoviny prsníka malý.

Krčok maternice

Niektoré epidemiologické štúdie naznačujú, že dlhodobé užívanie hormonálnej antikoncepcie u žien infikovaných ľudským papilomavírusom (Human Papilloma Virus, HPV) predstavuje rizikový faktor pre vznik rakoviny krčka maternice. Doteraz však nie je jasné, do akej miery je tento výsledok ovplyvnený inými faktormi (napr. rozdielmi v počte sexuálnych partnerov alebo používaním mechanických metód antikoncepcie) (pozri tiež časť 4.4).

Pečeň

V zriedkavých prípadoch boli u žien užívajúcich kombinovanú perorálnu antikoncepciu hlásené benígne nádory pečene a ešte zriedkavejšie malígne nádory pečene. V ojedinelých prípadoch tieto nádory viedli k život ohrozujúcemu intraabdominálnemu krvácaniu. Nádor pečene sa má brať do úvahy pri diferenciálnej diagnostike, keď sa u žien užívajúcich kombinovanú perorálnu antikoncepciu vyskytne silná bolesť hornej časti brucha, zväčšenie pečene alebo prejavy intraabdominálneho krvácania.

Malignity môžu byť život ohrozujúce alebo sa môžu končiť fatálne.

Iné ochorenia

Hypertenzia

Hypertenzia bola hlásená pri užívaní kombinovanej perorálnej antikoncepcie, hlavne u starších žien a pri dlhodobom používaní. Štúdie ukázali, že frekvencia hypertenzie sa zvyšuje s obsahom gestagénu. Ženám s ochoreniami súvisiacimi s hypertenziou v anamnéze alebo s určitými ochoreniami obličiek sa má odporučiť použitie iných metód antikoncepcie (pozri časti 4.3 a 4.4 „Dôvody pre okamžité ukončenie užívania Omissonu“).

Chloazma

Niekedy sa môže objaviť chloazma a to najmä u žien, ktoré majú v anamnéze *chloasma gravidarum*. Ženy, ktoré majú predispozíciu na vznik chloazmy, sa počas užívania kombinovanej perorálnej antikoncepcie majú vyhýbať slneniu a expozícii ultrafialovému žiareniu.

Dedičný a získaný angioedém

Exogénne estrogény môžu vyvolať alebo zhoršiť symptómy dedičného a získaného angioedému.

Nepravidelné krvácanie

U žien užívajúcich kombinovanú perorálnu antikoncepciu bolo pozorované medzimenštruačné krvácanie alebo špinenie, hlavne v prvých mesiacoch liečby. Z tohto dôvodu má vyhodnotenie tohto medzimenštruačného krvácania zmysel iba po liečbe v trvaní okolo troch mesiacov. Môže byť dôležitý typ a dávka gestagénu. Ak nepravidelné krvácanie pokračuje alebo sa objaví po období pravidelných cyklov, majú sa zvážiť nehormonálne príčiny ako pri všetkých neobvyklých typoch vaginálneho krvácania a sú indikované zodpovedajúce diagnostické kroky na vylúčenie malignity alebo gravidity. Ak boli obe podozrenia vylúčené, Omisson sa môže ďalej užívať alebo pacientka môže prejsť na inú hormonálnu antikoncepciu. Krvácanie medzi periódami môže byť dôkazom zníženej účinnosti antikoncepcie (pozri časti 4.2 a 4.5).

U niektorých užívateľiek sa počas intervalu bez užívania tabliet nevyskytne krvácanie z vysadenia. Ak sa Omisson neužíval v súlade s časťou 4.2 pred prvým vynechaným krvácaním z vysadenia alebo sa krvácanie z vysadenia vo dvoch po sebe idúcich cykloch neobjavilo, pred ďalším užívaním je potrebné vylúčiť graviditu.

Po ukončení užívania hormonálnej antikoncepcie môže opakovaný návrat k normálnemu cyklu nejaký čas trvať.

Znížená účinnosť

Antikoncepcná účinnosť Omissonu sa môže znížiť,

1. ak žena zabudne užiť tabletu (pozri časť 4.2),
2. v prípadoch vracania alebo hnačky (pozri časť 4.2),
3. ak sa určité iné lieky užívajú súbežne s týmto liekom (pozri časť 4.5).

Ak sa súčasne užíva kombinovaná perorálna antikoncepcia a ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*), odporúča sa používanie ďalšej metódy nehormonálnej antikoncepcie (pozri časť 4.5).

Lekárske vyšetrenie/konzultácia

Pred začatím užívania alebo opätovným nasadením Omissonu sa má vyšetrit' kompletná zdravotná anamnéza (vrátane rodinnej anamnézy) a musí sa vylúčiť gravidita. Má sa zmerať krvný tlak a vykonať zdravotná prehliadka na základe kontraindikácií (pozri časť 4.3) a upozornení (pozri časť 4.4) a pravidelne tieto vyšetrenia počas užívania kombinovanej perorálnej antikoncepcie opakovať. Majú sa uskutočniť hlavne nasledujúce vyšetrenia: meranie krvného tlaku, vyšetrenie prsníkov, vyšetrenie brucha, vyšetrenie panvových orgánov, vrátane cytológie krčka maternice a stanovenie príslušných laboratórnych parametrov. Je dôležité ženu upozorniť na informácie o venózne a arteriálnej trombóze vrátane rizika užívania Omissonu v porovnaní s inou kombinovanou hormonálnou antikoncepciou, o príznakoch VTE a ATE, o známych rizikových faktoroch a o tom, čo robiť v prípade podozrenia na trombózu.

Žena má byť tiež poučená, aby si pozorne prečítala písomnú informáciu pre používateľku a dodržiavala odporúčania uvedené v nej. Frekvencia a druh vyšetrení sa majú robiť na základe stanovených postupov a majú sa prispôbiť individuálnym potrebám ženy.

Ženy majú byť upozornené, že hormonálna antikoncepcia nechráni pred infekciami vírusom HIV (AIDS) ani inými ochoreniami prenášanými pohlavným stykom.

Laktóza

Pacientky so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Poznámka: Na identifikovanie potenciálnych interakcií, sa majú zohľadniť odborné informácie o súbežne užívaných liekoch.

Farmakodynamické interakcie

Počas klinických skúšaní s pacientkami liečenými na infekcie vírusom hepatitídy C (HCV) liekmi obsahujúcimi ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir s ribavirínom alebo bez ribavirínu sa zvýšenie transamináz (ALT) vyššie ako 5-násobok hornej hranice normy (ULN) vyskytlo významne častejšie u žien užívajúcich lieky obsahujúce etinylestradiol, ako je kombinovaná hormonálna antikoncepcia (CHC). Okrem toho, aj u pacientok liečených glekaprevirom/pibrentasvirom alebo sofosbuvírom/velpatasvirom/voxilaprevirom sa pozorovalo zvýšenie ALT u žien užívajúcich lieky obsahujúce etinylestradiol, ako sú CHC (pozri časť 4.3).

Preto musia užívatelky Omissonu prejsť na alternatívnu metódu antikoncepcie (napr. antikoncepciu obsahujúcu iba progestagén alebo nehormonálne metódy) ešte pred začatím liečby týmito kombinovanými liekovými režimami. Omisson možno znova začať užívať 2 týždne po ukončení liečby týmito kombinovanými liekovými režimami.

Nežiaduce účinky dienogestu a etinylestradiolu, liečiv Omissonu, spolu s inými liekmi môžu zvyšovať alebo znižovať koncentrácie týchto dvoch pohlavných steroidov v sére.

Znížené koncentrácie dienogestu/etinylestradiolu v sére môžu spôsobovať silnejšie medzimenštruačné krvácanie, problémy menštruačného cyklu a môžu znižovať antikoncepčnú účinnosť Omissonu; zvýšené hladiny dienogestu/etinylestradiolu môžu spôsobovať zvýšený výskyt a intenzitu nežiaducich účinkov.

Účinky ďalších liekov na užívanie Omissonu

Nasledujúce liečivá môžu v sére znižovať koncentráciu pohlavných steroidov, ktoré Omisson obsahuje:

- lieky, ktoré zvyšujú gastrointestinálnu motilitu, napr. metoklopramid,
- interakcie sa môžu vyskytnúť s liekmi, ktoré indukujú mikrozomálne enzýmy, čo môže viesť k zvýšenému klírensu pohlavných hormónov a spôsobiť medzimenštruačné krvácanie a/alebo zlyhanie antikoncepcie.

Manažment

Indukcia enzýmov sa môže pozorovať už po niekoľkých dňoch liečby. Maximálna indukcia enzýmov je zvyčajne dosiahnutá do niekoľkých týždňov. Počas približne 4 týždňov od ukončenia liečby liekom môže enzýmová indukcia pretrvávať.

Krátkodobá liečba

Ženy užívajúce lieky indukujúce enzýmy majú dočasne okrem COC používať navyše bariérovú alebo inú metódu antikoncepcnej ochrany. Bariérová metóda sa musí používať počas celého obdobia súbežnej liečby a počas 28 dní od jej ukončenia.

Ak súbežné podávanie lieku trvá aj po využívaní tabliet z blistrového balenia COC, užívanie z ďalšieho balenia COC sa má začať ihneď po využívaní predchádzajúceho balenia bez zvyčajného intervalu bez užívania tabliet.

Dlhodobá liečba

Ženám dlhodobo užívajúcim liečivá indukujúce enzýmy sa odporúča iná spoľahlivá nehormonálna metóda antikoncepcie.

V literatúre boli popísané nasledujúce interakcie.

Látky, ktoré zvyšujú klírens COC (účinnosť COC znížená indukciou enzýmov), napr.:

Barbituráty, bosentan, karbamazepín, fenytoín, primidón, rifampicín a liečivá určené na liečbu HIV ako ritonavir, nevirapín a efavirenz, a pravdepodobne aj felbamát, griseofulvín, oxkarbazepín, topiramát a produkty obsahujúce rastlinný prípravok ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*).

Látky s premenlivým vplyvom na klírens COC:

Mnoho kombinácií inhibítorov HIV proteáz a nenukleozidových inhibítorov reverznej transkriptázy, vrátane kombinácií s HCV inhibítormi, môže v prípade súbežného podávania s COC zvyšovať alebo znižovať plazmatické koncentrácie estrogénu alebo gestagénov. Celkový účinok týchto zmien môže byť v niektorých prípadoch klinicky významný.

Z toho dôvodu je nevyhnutné oboznámiť sa s preskripčnými informáciami súbežne podávaných HIV/HCV liekov, aby sa identifikovali možné interakcie a akékoľvek súvisiace odporúčania.

V prípade akýchkoľvek pochybností má žena liečená inhibítormi proteáz alebo nenukleozidovými inhibítormi reverznej transkriptázy používať dodatočnú bariérovú metódu antikoncepcnej ochrany.

Látky, ktoré znižujú klírens COC (inhibítory enzýmov):

Klinický význam možných interakcií s inhibítormi enzýmov zostáva neznámy.

Preukázalo sa, že súbežné užívanie etorikoxibu v dávkach 60 až 120 mg/deň a kombinovanej hormonálnej antikoncepcie obsahujúcej 0,035 mg etinylestradiolu zvyšuje plazmatickú koncentráciu etinylestradiolu 1,4- až 1,6-násobne, v tomto poradí.

Nasledujúce liečivá môžu v sére zvyšovať koncentráciu pohlavných steroidov, ktoré Omisson obsahuje:

- liečivá, ktoré inhibujú sulfáciu etinylestradiolu v gastrointestinálnej stene, napr. kyselina askorbová alebo paracetamol.
- atorvastatín (zvýšenie AUC etinylestradiolu o 20 %),
- liečivá, ktoré inhibujú pečeňové mikrozomálne enzýmy, ako sú imidazolové antimykotiká (napr. flukonazol), indinavir a troleandomycín.

Účinky Omissonu na užívanie iných liekov

Perorálna antikoncepcia môže ovplyvňovať metabolizmus niektorých iných liečiv. Teda môže ich koncentrácie v plazme a tkanivách buď zvyšovať (napr. cyklosporín) alebo znižovať (napr. lamotrigín).

- Inhibíciou pečeňových mikrozomálnych enzýmov, čo má za následok zvýšenie koncentrácie liečiv v sére, ako je diazepam (a niektoré ďalšie benzodiazepíny), cyklosporín, teofylín a glukokortikoidy alebo tizanidín.

- Indukciou pečeňovej glukuronidácie, čo má za následok zníženie koncentrácie napr. klofibrátu, paracetamolu, morfinu, lorazepamu (ako aj niektorých iných benzodiazepínov) a lamotrigínu v sére.

Štúdie *in-vitro* ukázali, že dienogest v príslušných koncentráciách neinhibuje enzýmy cytochrómu P-450, takže z tejto strany sa nedajú očakávať žiadne nežiaduce účinky.

Informácie o každom predpísanom lieku sa majú preveriť na možné interakcie s Omissonom.

Následkom ovplyvnenia glukózovej tolerancie sa môže zmeniť potrebná dávka inzulínu alebo perorálnych antidiabetík.

Laboratórne vyšetrenia

Užívanie antikoncepčných steroidov môže ovplyvniť výsledky niektorých laboratórnych testov, vrátane biochemických parametrov pečeňových, tyreoidálnych, adrenálnych a renálnych funkcií,

plazmatických hladín (väzbových) proteínov napr. globulínu viažuceho kortikosteroidy a lipidovej/lipoproteínovej frakcie, parametre metabolizmu sacharidov a parametre koagulácie a fibrinolýzy. Zmeny zvyčajne zostávajú v rozmedzí referenčných laboratórnych hodnôt.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Omisson sa nemá užívať v gravidite.

Pred začiatkom užívania tohto lieku sa musí gravidita vylúčiť. Ak sa gravidita objaví počas užívania tohto lieku, užívanie lieku sa má okamžite ukončiť.

Epidemiologické štúdie nepreukazujú žiadne zvýšené riziko vrodených anomálií u detí narodených ženám, ktoré pred otehotnením užívali perorálnu antikoncepciu. Väčšina nedávnych epidemiologických štúdií nepreukazuje teratogénny účinok ani pri neúmyselnom použití na začiatku gravidity. Tieto štúdie sa neuskutočnili s Omissonom.

Dostupné údaje o užívaní Omissonu počas gravidity sú príliš obmedzené na to, aby sa mohli vyvodiť závery týkajúce sa negatívneho pôsobenia Omissonu na graviditu a na zdravie plodu alebo novorodenca. V súčasnosti nie sú dostupné žiadne významné epidemiologické údaje.

Štúdie na zvieratách preukázali nežiaduce účinky počas gravidity a laktácie (pozri časť 5.3). Nežiaduce účinky v dôsledku hormonálneho účinku týchto liečiv sa na základe výsledkov týchto štúdií na zvieratách nedajú vylúčiť. Celkové skúsenosti s použitím kombinovanej perorálnej antikoncepcie počas gravidity však neposkytujú dôkazy o konkrétnom nežiaducom pôsobení na ľudí.

Pri opätovnom začatí užívania Omissonu treba vziať do úvahy zvýšené riziko VTE v období po pôrode. (pozri časti 4.2 a 4.4).

Dojčenie

Omisson sa nemá užívať počas dojčenia, pretože sa môže znížiť tvorba mlieka a malé množstvá liečiv sa môžu vylučovať do materského mlieka. Ak je to možné, metódy nehormonálnej antikoncepcie sa majú používať dovtedy, kým dieťa nie je úplne odstavené.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. U žien užívajúcich COC sa nepozoroval žiaden vplyv na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Závažné nežiaduce účinky, pozri časť 4.4.

Frekvencie nežiaducich účinkov hlásených v klinických skúšaníach (n = 4 942) počas užívania kombinácie 2 mg dienogestu a 0,03 mg etinylestradiolu ako perorálnej antikoncepcie a na liečbu stredne závažného akné sú zhrnuté v tabuľke nižšie.

Frekvencie sú definované ako:

Veľmi časté ($\geq 1/10$)

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

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

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

Veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$)

Neznáme (z dostupných údajov)

V rámci každej skupiny frekvencie sú nežiaduce účinky uvedené v poradí klesajúcej závažnosti.

Trieda orgánových systémov (MedDRA)	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme
Infekcie a nákazy		Vaginitída / vulvovaginitída, vaginálna kandidóza alebo iné vulvovaginálne hubové infekcie	Salpingooforitída, infekcie močových ciest, cystitída, mastitída, cervicitída, hubové infekcie, kandidóza, orálny herpes, chrípka, bronchitída, sínusitída, infekcie horných dýchacích ciest, vírusové infekcie	
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)			Maternicový leiomyóm, lipóm prsníka	
Poruchy krvi a lymfatického systému			Anémia	
Poruchy imunitného systému			Hypersenzitivita	Zhoršenie symptómov dedičného a získaného angioedému
Poruchy endokrinného systému			Virilizmus	
Poruchy metabolizmu a výživy		Zvýšená chuť do jedla	Anorexia	
Psychické poruchy		Depresívna nálada	Depresia, mentálne poruchy, insomnia, porucha spánku, agresivita	Zmeny nálady, znížené libido, zvýšené libido
Poruchy nervového systému	Bolesti hlavy	Závrat, migréna	Ischemická mŕtvica, cerebrovaskulárne poruchy, dystónia	
Poruchy oka			Suchosť oka, podráždenie oka, oscilopsia, zhoršenie zraku	Neznášanlivosť kontaktných šošoviek
Poruchy ucha a labyrintu			Náhla strata sluchu, tinitus, vertigo, zhoršenie sluchu	
Poruchy srdca a srdcovej činnosti			Kardiovaskulárne ochorenie, tachykardia ¹	
Poruchy ciev		Hypertenzia, hypotenzia	Venózna tromboembólia (VTE), arteriálna tromboembólia (ATE), pľúcna embólia, tromboflebitída, diastolická hypertenzia, ortostatická porucha cirkulácie, návaly horúčavy, kŕčové žily, poruchy žíl, bolesť žíl	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína			Astma, hyperventilácia	

Poruchy gastrointestinálnych o traktu		Bolesť brucha ² , nauzea, vracanie, hnačka	Gastritída, enteritída, dyspepsia	
Poruchy kože a podkožného tkaniva		Akné, alopecia, vyrážka ³ , pruritus ⁴	Alergická dermatitída, atopická dermatitída/neurodermatitída, ekzém, psoriáza, hyperhidróza, chloazma, porucha pigmentácie/hyperpigmentácia, seborea, tvorba lupín, hirsutizmus, porucha kože, kožná reakcia, peau d'orange (koža pripomínajúca pomarančovú kôru), pavúkový névus	Žihľavka, nodózný erytém, multiformný erytém
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva			Bolesť chrbta, mierna bolesť svalov a kostí, myalgia, bolesť v končatine	
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Bolesť prsníkov ⁵	Abnormálne krvácanie z vysadenia ⁶ , medzimenštruačné krvácanie ⁷ , zväčšenie prsníkov ⁸ , opuch prsníkov, dysmenorea, genitálny/vaginálny výtok, ovariálne cysty, bolesť panvy	Cervikálna dysplázia, cysta na vajíčkovode alebo vaječníku, bolesť vajíčkovodu alebo vaječníka, cysty v prsníkoch, fibrocystové ochorenie prsníka, dyspareunia, galaktorea, poruchy menštruácie	Výtok z prsníka
Vrodené, familiárne a genetické poruchy			Prejav asymptomatického prídavného prsníka	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		Únava ⁹	Bolesť na hrudníku, periférny edém, ochorenie podobné chrípke, zápal, horúčka, podráždenosť	Zadržiavanie tekutín
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		Zvýšenie telesnej hmotnosti	Zvýšenie hladiny triglyceridov v krvi, hypercholesterolémia, zníženie telesnej hmotnosti, kolísanie telesnej hmotnosti	

¹ vrátane zvýšenej tepovej frekvencie² vrátane bolesti v hornej a dolnej časti brucha, nepríjemných pocitov v bruchu, nafukovania³ vrátane makulárnej vyrážky⁴ vrátane generalizovaného pruritu⁵ vrátane nepríjemného pocitu v prsníkoch a citlivosti prsníkov⁶ vrátane menorágie, hypomenorey, oligomenorey a amenorey⁷ pozostávajúci z krvácania z pošvy a metrorágie⁸ vrátane navretia prsníkov/opuchu prsníkov⁹ vrátane asténie a malátnosti

Na popis určitej nežiaducej reakcie je uvedený najvhodnejší pojem podľa terminológie MedDRA. Synonymá alebo súvisiace stavy nie sú uvedené, no musia sa taktiež zohľadniť.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

U žien používajúcich CHC sa pozorovalo zvýšené riziko vzniku arteriálnych a venózných trombotických a tromboembolických udalostí vrátane infarktu myokardu, cievnej mozgovej príhody, prechodných ischemických záchvatov, venózne trombozy a pľúcnej embólie, ktoré sú podrobnejšie uvedené v časti 4.4.

Nasledovné závažné nežiaduce účinky, ktoré sa hlásili u žien užívajúcich COC, sú analyzované v časti 4.4:

Nádory

- U používateľiek perorálnej antikoncepcie je zvýšená frekvencia diagnózy rakoviny prsníka. Pretože výskyt rakoviny prsníka je u žien do 40 rokov zriedkavý, zvýšenie počtu prípadov je v pomere k celkovému riziku rakoviny prsníka malé. Kauzalita s užívaním COC nie je známa. Ďalšie informácie pozri v častiach 4.3 a 4.4.
- Nádory pečene (benígne a malígne)
- Rakovina krčka maternice

Iné ochorenia

- Venózne tromboembolické poruchy
- Arteriálne tromboembolické poruchy
- Cievne mozgové príhody
- Hypertenzia
- Hypertriglyceridémia (zvýšené riziko výskytu pankreatitídy pri užívaní COC)
- Zmeny v glukózovej tolerancii alebo účinok na periférnu inzulínovú rezistenciu
- Poruchy funkcie pečene
- Chloazma
- Podávanie exogénnych estrogénov môže vyvolať alebo zhoršiť symptómy dedičného a získaného angioedému
- Výskyt alebo zhoršenie stavov, u ktorých nie je súvislosť s COC presvedčivá: žltacka a/alebo svrbenie súvisiace s cholestázou, tvorba žlčových kameňov, porfýria, systémový lupus erythematosus, hemolyticko-uremický syndróm, Sydenhamova chorea, *herpes gestationis*, strata sluchu súvisiaca s otosklerózou
- Crohnova choroba, ulcerózna kolitída

Interakcie

Interakcie perorálnej antikoncepcie s inými liekmi (induktory enzýmov) môžu spôsobiť medzimenštruačné krvácanie a/alebo zlyhanie antikoncepcnej ochrany (pozri časť 4.5).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Akútna perorálna toxicita etinylestradiolu a dienogestu je veľmi nízka. Preto, ak napríklad dieťa užije naraz niekoľko tabliet s obsahom dienogestu 2 mg a etinylestradiolu 0,03 mg, príznaky toxicity sú nepravdepodobné.

Príznaky predávkovania, ktoré sa môžu v takomto prípade vyskytnúť, sú: nauzea, vracanie, citlivosť prsníkov, závrat, bolesť žalúdka, ospalosť/únava; u žien a dievčat vaginálne krvácanie. Vo všeobecnosti nie je potrebná žiadna špeciálna liečba. V prípade potreby sa má aplikovať podporná liečba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Hormonálne kontraceptíva na systémové použitie, gestagény a estrogény, fixné kombinácie,
ATC kód: G03AA16

Omisson je kombinovaná perorálna antikoncepcia s antiandrogénnym účinkom obsahujúca dienogest ako gestagénovú zložku a etinylestradiol ako estrogénovú zložku.

Antikoncepčný účinok Omissonu je založený na interakcii niekoľkých faktorov, z ktorých najdôležitejšími sú inhibícia ovulácie a zmena vaginálnej sekrécie.

Antiandrogénny účinok kombinácie dienogestu a etinylestradiolu je založený prevažne, okrem iných vecí, na redukcii hladín androgénov v sére. V multicentrickej štúdii s kombináciou dienogest a etinylestradiol sa zaznamenalo, zlepšenie príznakov ľahkej až stredne závažnej formy akné a tiež priaznivý vplyv na príznaky seborey.

Dienogest

Dienogest je derivát 19-nortestosterónu, ktorý sa *in vitro* viaže na progestagénové receptory s 10 až 30-krát nižšou afinitou v porovnaní s ostatnými syntetickými progestagénmi. *In vivo* údaje u zvierat preukázali silný gestagénový účinok a antiandrogénny účinok. *In vivo* nemá dienogest žiadne významné androgénne, mineralokortikoidné alebo glukokortikoidné účinky.

Dienogest sám o sebe bráni ovulácii pri dennej dávke 1 mg.

Etinylestradiol

Etinylestradiol je silný perorálne účinný syntetický estrogén. Tak ako prirodzene sa vyskytujúci estradiol, etinylestradiol má proliferatívny účinok na epitel ženských pohlavných orgánov. Stimuluje produkciu cervikálneho hlienu, znižuje jeho viskozitu a zvyšuje jeho fibrozitu. Etinylestradiol stimuluje rast mliečnych žliaz a inhibuje laktáciu. Etinylestradiol stimuluje zadržiavanie extracelulárnej tekutiny. Etinylestradiol ovplyvňuje parametre metabolizmu lipidov a sacharidov, hemostázu, renín-angiotenzín-aldosterónový systém a väzbové sérové proteíny.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

• Dienogest

Absorpcia

Po perorálnom podaní sa dienogest absorbuje rýchlo a takmer úplne. Maximálna koncentrácia v sére 51 ng/ml sa dosiahne asi za 2,5 hodiny po jednorazovom podaní jednej tablety obsahujúcej kombináciu etinylestradiol/dienogest. Absolútna biologická dostupnosť asi 96 % bola zistená v kombinácii s etinylestradiolom.

Distribúcia

Dienogest sa viaže na sérový albumín a neviaže sa na globulín viažuci pohlavné hormóny (sex hormone binding globulin, SHBG) a globulín viažuci kortikosteroidy (corticosteroid binding globulin, CBG). Asi 10 % celkovej koncentrácie dienogestu v sére je prítomné ako voľný steroid, 90 % sa nešpecificky viaže na albumín. Zdanlivý distribučný objem dienogestu je v rozmedzí 37 až 45 l/kg.

Biotransformácia

Dienogest sa metabolizuje hlavne hydroxyláciou a konjugáciou za tvorby endokrinologicky prevažne inaktívnych metabolitov. Tieto metabolity sa veľmi rýchlo eliminujú z plazmy, takže v ľudskej plazme sa popri nezmenenom dienogeste nepozorujú žiadne metabolity vo významnom množstve. Celkový klírens (Cl/F) po jednorazovom podaní je 3,6 l/hodinu.

Eliminácia

Hladiny dienogestu v sére klesajú s polčasom približne 9 hodín. Iba nepatrné množstvá dienogestu sa renálne vylučujú v nezmenenej forme. Po perorálnom podaní dienogestu 0,1 mg/kg telesnej hmotnosti bol pomer vylučovania obličkami a stolicou približne 3:2. Približne 86 % podanej dávky sa vylúči do 6 dní, z toho veľká časť, t. j. 42 % sa vylúči močom počas prvých 24 hodín.

Rovnovážny stav

Koncentrácia SHBG farmakokinetiku dienogestu neovplyvňuje. Pri každodennom podávaní sérové hladiny dienogestu stúpnu asi 1,5-násobne a rovnovážny stav sa dosiahne asi po 4 dňoch podávania.

- Etinylestradiol

Absorpcia

Etinylestradiol sa po perorálnom podaní rýchlo a úplne absorbuje. Maximálna koncentrácia v sére okolo 67 pg/ml sa dosahuje za približne 1,5 až 4 hodiny po podaní tablety obsahujúcej kombináciu dienogest/etinylestradiol. Počas absorpcie a prvého prechodu pečeňou (first-pass-metabolism) je etinylestradiol z veľkej časti metabolizovaný, čoho výsledok je priemerná perorálna biologická dostupnosť približne 44 %.

Distribúcia

Etinylestradiol sa s vysokou afinitou (približne 98 %), ale nie špecificky, viaže na sérový albumín a zvyšuje koncentráciu globulínu viažuceho pohlavné hormóny (SHBG) v sére. Etinylestradiol má zdanlivý distribučný objem 2,8 až 8,6 l/kg.

Biotransformácia

Etinylestradiol podlieha presystémovej konjugácii v sliznici tenkého čreva a v pečeni. Etinylestradiol sa metabolizuje najmä aromatickou hydroxyláciou, v tomto procese vznikajú rôzne hydroxylované a metylované metabolity, ktoré sú prítomné v sére vo voľnej forme alebo ako konjugáty s glukuronátmi a sulfátmi. Etinylestradiol podlieha enterohepatálnej cirkulácii.

Eliminácia

Sérová hladina etinylestradiolu klesá v dvoch dispozičných fázach, charakterizovaných polčasmi približne 1 hodina a 10 – 20 hodín.

Etinylestradiol sa nevylučuje v nezmenenej forme. Metabolity etinylestradiolu sa vylučujú močom a žľou v pomere 4:6.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Štúdie s **dienogestom** zamerané na reprodukčnú toxicitu preukázali typické gestagénové účinky, ako napr. zvýšenie pre- a post-implantačných strát, predĺženú gestáciu a zvýšenú neonatálnu mortalitu u potomstva. Po vysokých dávkach dienogestu v poslednej fáze gravidity a počas laktácie bola ovplyvnená fertilita potomkov.

Profil toxicity **etinylestradiolu** je dobre známy.

V dôsledku výrazných rozdielov medzi živočíšnymi druhmi majú experimentálne zistenia o estrogéne u zvierat iba obmedzenú prediktívnu hodnotu pre použitie u ľudí.

U laboratórnych zvierat etinylestradiol preukázal embryoletálny účinok už pri relatívne nízkych dávkach; pozorovali sa malformácie urogenitálneho traktu a feminizácia mužských plodov.

Predklinické údaje získané na základe obvyklých štúdií toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu nezistili žiadne osobitné riziko pre ľudí, okrem informácií, ktoré už boli uvedené v iných častiach tohto SPC a všeobecne sa týkajú podávania perorálnej antikoncepcie.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

monohydrát laktózy

stearát horečnatý

kukuričný škrob
povidón K-30

Filmový obal
hypromelóza 2910
polyetylén glykol
oxid titaničitý (E171)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 30 °C.
Blister uchovávajúte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC/PVDC/hliníkový blister, veľkosť balenia: 21 a 3 x 21 a 6 x 21 filmom obalených tabliet.

Blistre sa môžu dodávať s obalom na blistre.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.
Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Egis Pharmaceuticals PLC
1106 Budapešť, Keresztúri út 30-38.
Maďarsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

17/0140/14-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 16. apríla 2014
Dátum posledného predĺženia registrácie: 22. mája 2019

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

10/2022