

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

ARTIZIA 0,075 mg/0,020 mg obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá obalená tableta obsahuje 0,075 mg gestodénu a 0,020 mg etinylestradiolu.

Pomocné látky so známym účinkom: Každá tableta obsahuje 35,02 mg laktózy (vo forme monohydrátu) a 19,63 mg sacharózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Obalená tableta.

Biela, bikonvexná, okrúhla a lesklá obalená tableta s priemerom približne 5,5 – 5,7 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Perorálna antikoncepcia.

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

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Ako užívať ARTIZIU

Pri užívaní kombinovanej perorálnej antikoncepcie (combined oral contraceptives, COC) podľa odporúčania je riziko otehotnenia asi 1 % ročne. Ak sa tableta vynechá alebo sa užije nesprávne, miera zlyhania sa môže zvýšiť. Obalené tablety sa užívajú v naznačenom poradí každý deň v približne rovnakom čase. Zapíjajú sa podľa potreby malým množstvom vody. Počas 21 po sebe nasledujúcich dní sa užíva 1 tableta denne.

Užívanie z nového balenia sa začína po sedemdňovom intervale bez užívania tabliet, počas ktorého dôjde ku krvácaniu z vysadenia. Krvácanie sa objaví približne 2 až 3 dni po užití poslednej tablety a nemusí sa skončiť pred začatím užívania ďalšieho balenia.

Ako začať užívať ARTIZIU

– *Ak sa hormonálna antikoncepcia v predchádzajúcom mesiaci neužívala*

Užívanie obalených tabliet sa má začať v prvý deň prirodzeného menštruačného cyklu (t. j. v prvý deň menštruačného krvácania). Z začať možno i na 2. – 5. deň menštruačného cyklu, ale počas prvých siedmich dní prvého cyklu sa odporúča navyše použiť bariérovú metódu antikoncepcie.

– *Prechod z inej kombinovanej hormonálnej antikoncepcie (COC alebo transdermálnej náplasti)*
Ženy majú začať užívať ARTIZIU najlepšie hneď v nasledujúci deň po užití poslednej aktívnej tablety (poslednej tablety, obsahujúcej liečivo) predchádzajúcej COC. Najneskôr však v deň, ktorý nasleduje po zvyčajnom intervale bez užívania tabliet alebo po intervale užívania placeboých tabliet predchádzajúcej COC. Ak sa predtým používala transdermálna náplasť, žena má začať užívať ARTIZIU najlepšie v deň odstránenia, ale najneskôršie v deň plánovanej ďalšej aplikácie.

– *Prechod z antikoncepcnej metódy obsahujúcej iba gestagén („minipilulka“, injekcia, implantát) alebo z vnútromaternicového systému uvoľňujúceho gestagén (IUS)*
Ž „minipilulky“ („minitabliety“) môže žena prejsť na užívanie ARTIZIE kedykoľvek (z implantátu alebo IUS v deň jeho odstránenia, z injekcií v deň, kedy by sa mala aplikovať ďalšia injekcia), ale vo všetkých týchto prípadoch je potrebné odporučiť použiť navyše počas prvých siedmich dní užívania ARTIZIE bariérovú metódu antikoncepcie.

– *Užívanie po potrate v prvom trimestri*
Užívanie sa môže začať okamžite. V tomto prípade nie sú potrebné ďalšie antikoncepcné opatrenia.

– *Užívanie po pôrode alebo potrate v druhom trimestri*
Ženy v období laktácie – pozri časť 4.6.
Žene sa má odporučiť, aby začala užívať ARTIZIU medzi 21. až 28. dňom po pôrode alebo po potrate v druhom trimestri. Ak začne s užívaním neskôr, je potrebné odporučiť, aby použila navyše bariérovú metódu antikoncepcie počas prvých siedmich dní užívania obalených tabliet. Ak však už predtým došlo k pohlavnému styku, je potrebné pred začiatkom užívania COC vylúčiť graviditu alebo žena musí počkať na prvé menštruačné krvácanie.

Postup pri vynechaní obalenej tablety

Ak sa užitie obalenej tablety oneskorí o **menej ako 12 hodín**, antikoncepcná ochrana nie je narušená. Obalená tableta sa musí užiť okamžite, ako si žena chybu uvedomí, ďalšia obalená tableta sa potom užije vo zvyčajnom čase.

Ak sa užitie obalenej tablety oneskorí o **viac ako 12 hodín**, antikoncepcná ochrana sa môže znížiť. Ďalšie opatrenia sa potom môžu riadiť nasledujúcimi základnými pravidlami:

1. Užívanie obalených tabliet sa nesmie nikdy prerušiť na obdobie dlhšie ako sedem dní.
2. Na dosiahnutie primeranej supresie osi hypotalamus-hypofýza-ovária je potrebné nepretržité sedemdňové užívanie obalených tabliet.

V súlade s týmito pravidlami sa môžu poskytnúť nasledujúce odporúčania:

– *1. týždeň*
Žena musí užiť poslednú vynechanú obalenú tabletu okamžite, ako si chybu uvedomí, aj keby to znamenalo užitie dvoch obalených tabliet súčasne. Potom sa pokračuje v užívaní obalených tabliet vo zvyčajnom čase. Navyše je potrebné používať v nasledujúcich siedmich dňoch bariérovú metódu antikoncepcie, ako je napr. kondóm. Ak došlo v predchádzajúcich siedmich dňoch k pohlavnému styku, je potrebné zvážiť možnosť gravidity. Čím viac obalených tabliet sa vynechalo a čím bližšie boli tieto obalené tablety k pravidelnému intervalu bez užívania tabliet, tým vyššie je riziko gravidity.

– *2. týždeň*
Žena musí užiť poslednú vynechanú obalenú tabletu okamžite, ako si chybu uvedomí, aj keby to znamenalo užitie dvoch obalených tabliet súčasne. Potom sa pokračuje v užívaní obalených tabliet vo zvyčajnom čase. Ak žena užívala obalené tablety pravidelne počas siedmich dní pred prvou vynechanou obalenou tabletou, ďalšie antikoncepcné opatrenia nie sú potrebné. Ak to tak nie je alebo ak žena vynechala viac ako jednu obalenú tabletu, je potrebné odporučiť osobitné antikoncepcné opatrenia počas obdobia siedmich dní.

– *3. týždeň*
Vzhľadom na nastávajúci interval bez užívania obalených tabliet je veľké riziko zníženia spoľahlivosti antikoncepcie. Aj tak však možno upravením schémy užívania predísť zníženiu antikoncepcnej ochrany. Ak sa pacientka bude riadiť niektorým z dvoch nasledujúcich možných postupov, nie je

potrebné používať ďalšie antikoncepčné opatrenia za predpokladu, že počas siedmich dní pred vynechaním prvej obalenej tablety užila všetky obalené tablety správne. Ak to tak nie je, musí žena zvoliť prvú z nasledujúcich dvoch možností a použiť navyše ďalšie antikoncepčné opatrenia počas nasledujúcich siedmich dní.

1. Žena musí užiť poslednú vynechanú obalenú tabletu okamžite, ako si chybu uvedomí, aj keby to znamenalo užitie dvoch obalených tabliet súčasne. Potom pokračuje v užívaní obalených tabliet podľa zvyčajnej schémy. Užívanie tabliet z nasledujúceho balenia potom začne okamžite po využívaní predchádzajúceho, t. j. medzi baleniami nie je žiadna prestávka. Krvácanie z vysadenia sa pravdepodobne dostaví až po využívaní druhého balenia, ale počas užívania obalených tabliet môže nastať špinenie alebo intermenštruačné krvácanie.
2. Žene možno tiež poradiť, aby prerušila užívanie obalených tabliet zo súčasne používaného balenia. Tým vznikne interval najviac siedmich dní bez užívania obalených tabliet, vrátane dní, kedy sa obalené tablety vynechali, a nasleduje užívanie tabliet z ďalšieho balenia.

Ak žena zabudne užiť obalenú tabletu a následne sa nedostaví krvácanie z vysadenia v prvom normálnom intervale bez užívania obalených tabliet, je potrebné zvážiť, či žena nie je gravidná.

Postup v prípade gastrointestinálnych ťažkostí

V prípade závažnej gastrointestinálnej poruchy absorpcia liečiv môže byť neúplná a musia sa navyše použiť iné metódy antikoncepcie.

Ak počas 3 – 4 hodín po užití obalenej tablety dôjde ku vracaniu, možno aplikovať postup odporúčaný pri vynechaní obalenej tablety (pozri časť 4.2).

Ak žena nechce narušiť zvyčajnú schému užívania obalených tabliet, musí užiť obalenú tabletu z iného balenia.

Ako posunúť alebo oddialiť krvácanie

Ak si žena praje oddialiť krvácanie, musí pokračovať v užívaní obalených tabliet z ďalšieho balenia ARTIZIE bez prestávky. Tak možno pokračovať podľa potreby až do využívania druhého balenia. Počas tohto obdobia môže žena pozorovať špinenie alebo intermenštruačné krvácanie. Po sedemdnívom intervale bez užívania obalených tabliet potom žena opäť pokračuje v pravidelnom užívaní ARTIZIE.

Ak si žena praje presunúť začiatok krvácania na iný deň v týždni, než na ktorý vychádza v doterajšej schéme užívania, možno jej odporučiť, aby skrátila interval bez užívania obalených tabliet o toľko dní, o koľko si praje. Čím kratší bude interval, tým väčšie je riziko, že bude dochádzať počas užívania tabliet z nasledujúceho balenia k intermenštruačnému krvácaniu a špineniu (podobne ako pri oddialení krvácania).

Osobitné skupiny pacientok

Pediatrická populácia

ARTIZIA je indikovaná až po menarché.

Staršie ženy

Neaplikovateľné. ARTIZIA nie je indikovaná po menopauze.

Porucha funkcie pečene

ARTIZIA je kontraindikovaná u žien so závažnou poruchou funkcie pečene. Pozri tiež časť 4.3.

Porucha funkcie obličiek

Použitie ARTIZIE nebolo skúmané u pacientok s poruchou funkcie obličiek. Dostupné údaje nenaznačujú potrebu úpravy dávkovania v tejto ženskej populácii.

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

4.3 Kontraindikácie

Kombinovaná hormonálna antikoncepcia (CHC) sa nemá používať v nasledujúcich podmienkach: Ak sa niektorý z týchto stavov objaví prvý raz v priebehu užívania kombinovanej hormonálnej antikoncepcie, užívanie sa musí okamžite ukončiť.

- Prítomnosť alebo riziko vzniku venózne tromboembólie (VTE).
 - Venózna tromboembólia – prítomná VTE (liečená antikoagulantami) alebo v anamnéze (napr. trombóza hlbokých žíl [DVT] alebo pľúcna embólia [PE]).
 - Známa dedičná alebo získaná predispozícia na vznik venózne tromboembólie, ako napríklad rezistencia voči APC (vrátane faktora V Leiden), deficiencia antitrombínu-III, deficiencia proteínu C, deficiencia proteínu S.
 - Závažný chirurgický zákrok s dlhodobou imobilizáciou (pozri časť 4.4).
 - Vysoké riziko vzniku venózne tromboembólie z dôvodu prítomnosti viacerých rizikových faktorov (pozri časť 4.4).
- Prítomnosť alebo riziko vzniku arteriálnej tromboembólie (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, TIA).
 - Známa vrodená alebo získaná predispozícia na vznik arteriálnej tromboembólie, ako napríklad hyperhomocysteinémia a antifosfolipidové protilátky (antikardiolipínové protilátky, lupusové antikoagulantum).
 - 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.
- Pankreatitída spojená so závažnou hypertriglyceridémiou v súčasnosti alebo v anamnéze.
- Ťažké pečeňové ochorenie práve prebiehajúce alebo v anamnéze, až do navrátenia hodnôt pečeňových funkcií do normálu.
- Existujúce nádory pečene alebo ich výskyt v anamnéze (benígne alebo malígne).
- Diagnostikované malignity (genitálnych orgánov alebo prsníka), ovplyvnené steroidmi alebo podozrenia na ne.
- Vaginálne krvácanie s nediagnostikovanou príčinou.
- Gravidita alebo podozrenie na ňu.
- Precitlivosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Súbežné užívanie liekov obsahujúcich ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir, liekov obsahujúcich glekaprevir/pibrentasvir alebo sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (pozri časť 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Upozornenia

Ak je prítomný ktorýkoľvek zo stavov alebo rizikových faktorov uvedených nižšie, vhodnosť používania ARTIZIE 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 používanie ARTIZIE.

Cirkulačné poruchy

Riziko vzniku venóznei tromboembólie (VTE)

Používanie ktorejkoľvek kombinovanej hormonálnej antikoncepcie (CHC) zvyšuje riziko vzniku venóznei tromboembólie (VTE) v porovnaní s jej nepoužívaním. **Lieky, ktoré obsahujú levonorgestrel, norgestimát alebo noretisterón, sú spojené s najnižším rizikom vzniku VTE. Ostatné lieky ako ARTIZIA môžu toto riziko zvyšovať až dvojnásobne. 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 ARTIZIE, 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 trvajúcim 4 týždne alebo dlhšie.**

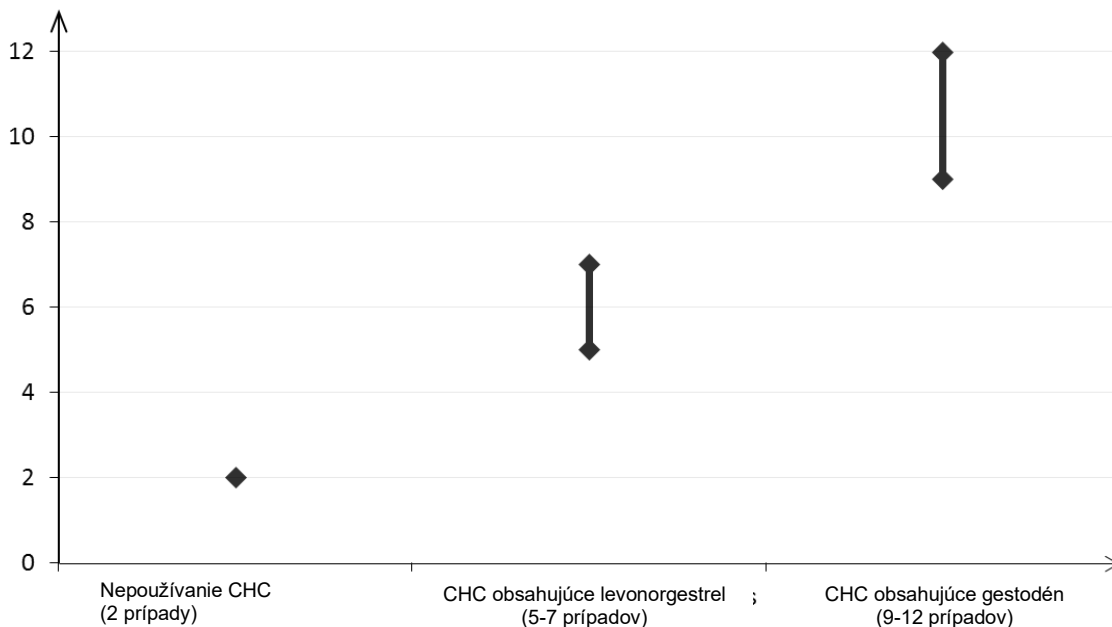
- U približne 2 z 10 000 žien, ktoré nepoužívajú CHC a nie sú gravidné, vznikne VTE v priebehu jedného roka. Avšak u každej jednej ženy môže byť toto riziko oveľa vyššie v závislosti od prítomných rizikových faktorov (pozri nižšie). Odhaduje sa¹, že VTE sa vyskytne v priebehu jedného roka u približne 9 až 12 žien z 10 000 žien, ktoré používajú CHC obsahujúcu gestodén, v porovnaní s približne 6² ženami, ktoré používajú CHC obsahujúcu levonorgestrel. V oboch prípadoch je počet výskytov VTE za rok nižší, než počet očakávaný u žien počas gravidity alebo v období po pôrode. VTE sa môže v 1 až 2 % prípadov skončiť smrťou.

¹ Tieto incidencie boli odhadnuté zo všetkých dát z epidemiologických štúdií, použitím relatívnych rizík pre rôzne lieky v porovnaní s CHC obsahujúcimi levonorgestrel.

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

Graf 1 Počet prípadov VTE na 10 000 žien v priebehu jedného roka.

Počet
prípadoch VTE



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

Rizikové faktory pre vznik 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 1).

ARTIZIA je kontraindikovaná, 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 ako 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 1 Rizikové faktory pre vznik VTE.

Rizikový faktor	Komentár
Obezita (index telesnej hmotnosti nad 30 kg/m ²)	Riziko sa výrazne zvyšuje so zvyšovaním BMI. Obzvlášť dôležité je 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/krúžku (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 používanie ARTIZIE 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 používaní ktorejkoľvek CHC poradiť s odborným lekárom.
Iné zdravotné stavy spojené s VTE	Rakovina, systémový lupus erythematosus, hemolyticko-uremický syndróm, chronické zápalové ochorenie čriev (Crohnova choroba alebo ulcerózna kolitída) a kosáčikovitá anémia.
Zvyšujúci sa vek	Najmä nad 35 rokov.

O novej úlohe varikózných žíl a povrchovej tromboflebitídy pri vzniku venózne tromboembólie nie je názorová zhoda.

Musí sa zvážiť zvýšené riziko tromboembólie počas gravidity a najmä počas 6-týždňového obdobia šiestonedelia (informácie o „Fertilite, gravidite a laktácii“, pozri časť 4.6).

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 užíva 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.

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 cerebrovaskulárnej udalosti u používateľiek CHC sa zvyšuje u žien s rizikovými faktormi (pozri tabuľku 2).

ARTIZIA je kontraindikovaná, 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 2 Rizikové faktory vzniku 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 má 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 používania lieku.
Ďalšie zdravotné stavy spojené s nežiaducimi vaskulárnymi udalosťami	Diabetes mellitus, hyperhomocysteinémia, ochorenie srdcových chlopní a atriálna fibrilácia, dyslipoproteinémia a systémový lupus erythematosus.

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 u 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 (MI) môžu zahŕňať:

- bolesť, nepohodlie, tlak, ťažoba, pocit stláčania alebo plnosti v hrudi, ruke alebo pod hrudnou kosťou,
- nepohodlie vyžarujúce do chrbta, čeľuste, 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

Najvýznamnejším rizikovým faktorom vzniku rakoviny krčka maternice je pretrvávajúca infekcia ľudským papilomavírusom (HPV). Niektoré epidemiologické štúdie poukázali na to, že k tomuto zvýšenému riziku môže ďalej prispieť dlhodobé užívanie kombinovanej perorálnej antikoncepcie. Naďalej však pretrváva rozdielnosť názorov na to, do akej miery sa tieto nálezy dajú pripísať iným faktorom diagnostiky, napríklad cervikálnemu skríningu a sexuálnemu správaniu, vrátane používania bariérovej antikoncepcie.

Metaanalýza 54 epidemiologických štúdií uvádza, že sa mierne zvýšilo relatívne riziko ($RR = 1,24$) rakoviny prsníka 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 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. Kauzalitu tieto štúdie nedokazujú. Pozorované zvýšenie rizika u používateľiek kombinovanej perorálnej antikoncepcie môže byť zapríčinené skoršou diagnózou, biologickým účinkom kombinovanej perorálnej antikoncepcie alebo kombináciou oboch faktorov. Rakovina prsníka diagnostikovaná u súčasných alebo bývalých používateľiek býva klinicky menej rozvinutá ako u žien, ktoré kombinovanú perorálnu antikoncepciu nikdy neužívali.

V zriedkavých prípadoch sa u žien užívajúcich kombinovanú perorálnu antikoncepciu vyskytli benígne a ešte zriedkavejšie malígne nádory pečene. V ojedinelých prípadoch viedli tieto nádory k život ohrozujúcemu intraabdominálnemu krvácaniu. V prípade výskytu silných bolestí v nadbruší, zväčšenia pečene alebo známok intraabdominálneho krvácania u žien užívajúcich kombinovanú perorálnu antikoncepciu sa v diferenciálnej diagnóze musí uvažovať o nádore pečene. Malígne nádory môžu spôsobiť život ohrozujúci stav alebo sa dokonca skončiť smrťou.

Iné stavy

U žien, ktoré majú hypertriglyceridémiu alebo, ktoré majú toto ochorenie v rodinnej anamnéze, sa v priebehu užívania kombinovanej perorálnej antikoncepcie môže zvýšiť riziko pankreatitídy.

Aj keď sa u mnohých žien užívajúcich kombinovanú perorálnu antikoncepciu zaznamenalo ľahké zvýšenie krvného tlaku, klinicky významný vzostup je zriedkavý. Ak sa však v priebehu užívania kombinovanej perorálnej antikoncepcie rozvinie klinicky významná hypertenzia, je lepšie, keď lekár v rámci opatrnosti kombinovanú perorálnu antikoncepciu vysadí a lieči hypertenziu. Ak lekár uzná za vhodné, je možné kombinovanú perorálnu antikoncepciu znovu nasadiť po dosiahnutí normálnych hodnôt krvného tlaku antihypertenzívnou liečbou.

O zhoršení alebo prvom prejave nasledujúcich stavov sa hovorí v súvislosti s graviditou a užívaním kombinovanej perorálnej antikoncepcie, ale preukázanie súvislosti s kombinovanou perorálnou antikoncepciou je nepresvedčivé: žltáčka a/alebo svrbenie súvisiace s cholestázou, tvorba žltých kameňov, porfýria, systémový *lupus erythematosus*, hemolyticko-uremický syndróm, Sydenhamova chorea, *herpes gestationis*, strata sluchu spôsobená otosklerózou.

Exogénne estrogény môžu vyvolať alebo zhoršiť príznaky hereditárneho alebo získaného angioedému.

Prerušenie užívania kombinovanej perorálnej antikoncepcie môže byť nevyhnutné pri akútnych a chronických poruchách funkcií pečene až dovedy, kým sa markery funkcií pečene nevrátia na normálne hodnoty. Prerušenie užívania kombinovanej perorálnej antikoncepcie takisto vyžaduje recidíva cholestatickej žltacky, ktorá sa prvý raz objavila v tehotenstve alebo počas predchádzajúceho užívania pohlavných steroidov.

Napriek tomu, že kombinovaná perorálna antikoncepcia môžu mať vplyv na periférnu rezistenciu na inzulín a na glukózovú toleranciu, neexistuje dôkaz, že je u diabetičiek, užívajúcich nízko dávkovú ($< 0,05$ mg etinylestradiolu) kombinovanú perorálnu antikoncepciu nutné zmeniť terapeutický režim pre diabetes. V každom prípade sa však musí zdravotný stav diabetičiek užívajúcich kombinovanú perorálnu antikoncepciu starostlivo sledovať.

S užívaním kombinovanej perorálnej antikoncepcie môže byť spojená Crohnova choroba a ulcerózna kolitída.

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

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 objavujú krátko po začatí liečby.

Tento liek obsahuje monohydrát laktózy a sacharózu. Pacientky so zriedkavými dedičnými problémami intolerancie fruktózy, galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy, glukózo-galaktózovou malabsorpciou alebo deficitom sacharázy a izomaltázy nesmú užívať tento liek.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Lekárske vyšetrenie/konzultácia

Pred začatím používania alebo opätovným nasadením ARTIZIE sa má vyšetriť 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). Je dôležité ženu upozorniť na informácie o venóznei a arteriálnej trombóze vrátane rizika používania ARTIZIE v porovnaní s inými CHC, o príznakoch VTE a ATE, o známych rizikových faktoroch a o tom, čo robiť v prípade podozrenia na trombózu.

Žena má byť 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.

Zníženie účinnosti antikoncepcie

Účinnosť kombinovanej perorálnej antikoncepcie sa môže znížiť napríklad vtedy, ak sa vynechá užitie obalenej tablety (pozri časť 4.2), v prípade gastrointestinálnych ťažkostí (pozri časť 4.2) alebo ak sa súčasne užívajú ďalšie lieky (pozri časť 4.5).

Zníženie kontroly cyklu

Pri užívaní ktorejkoľvek kombinovanej perorálnej antikoncepcie sa môže objaviť nepravidelné krvácanie (špinenie alebo intermenštruačné krvácanie), a to predovšetkým počas prvých mesiacov

užívania. Z tohto dôvodu má hľadanie príčiny nepravidelného krvácania zmysel až po adaptačnom intervale približne troch cyklov.

Ak nepravidelné krvácanie pokračuje alebo sa objaví po období pravidelných cyklov, potom treba uvážiť možnosť nehormonálnej príčiny a vykonať zodpovedajúce diagnostické kroky na vylúčenie malignity alebo gravidity. Niekedy býva nutná kyretáž.

U niektorých žien nemusí dôjsť počas intervalu bez užívania obalených tabliet ku krvácaniu z vysadenia. Ak sa kombinovaná perorálna antikoncepcia užíva podľa pokynov opísaných v časti 4.2, je nepravdepodobné, že je žena gravidná. Ak sa však kombinovaná perorálna antikoncepcia neužívala pred prvým vynechaným krvácaním pravidelne, alebo ak nedošlo ku krvácaniu z vysadenia dva razy, je potrebné pred ďalším užívaním kombinovanej perorálnej antikoncepcie vylúčiť graviditu.

4.5 Liekové a iné interakcie

Poznámka: na identifikovanie potenciálnych interakcií, sa majú vziať do úvahy odborné informácie o súbežne užívaných liekoch.

Účinky ďalších liekov na užívanie ARTIZIE

Interakcie sa môžu vyskytnúť s liečivami, ktoré indukujú mikrozomálne enzýmy, čo môže viesť k zvýšenému klírensu pohlavných hormónov a spôsobiť medzimenštruačné krvácanie a/alebo zlyhanie perorálnej antikoncepcie.

Manažment

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

Krátkodobá liečba

Ženy užívajúce liečivá 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 doužívaní tabliet z blistrového balenia COC, užívanie z ďalšieho balenia COC sa má začať hneď po predchádzajúcom blistri, bez zvyčajného intervalu bez užívania tabliet.

Dlhodobá liečba

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

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

fentyoín, barbituráty, primidón, bosentan, karbamazepín, rifampicín a pravdepodobne tiež oxkarbazepín, topiramát, felbamát, grizeofulvín a rastlinné lieky obsahujúce ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*).

Látky s premenlivým vplyvom na klírens kombinovanej perorálnej antikoncepcie

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.

Látky znižujúce klírens COC (inhibítory enzýmov)

Súbežné podávanie silných a stredne silných inhibítorov CYP3A4, ako sú azolové antimykotiká (napr. itrakonazol, vorikonazol, flukonazol), verapamil, makrolidy (napr. klaritromycín, erytromycín), diltiazem a grapefruitová šťava môže zvyšovať plazmatické koncentrácie estrogénu alebo gestagénu, alebo oboch.

Zistilo sa, že dávky etorikoxibu 60 až 120 mg/deň, prípadne ak sa užívajú súbežne s kombinovanou hormonálnou antikoncepciou obsahujúcou 0,035 mg etinylestradiolu, zvyšujú koncentrácie etinylestradiolu v plazme 1,4 až 1,6-násobne.

Vplyv ARTIZIE na iné lieky

Perorálna antikoncepcia môže ovplyvňovať metabolizmus niektorých iných liečiv. Teda môžu ich plazmatické a tkanivové koncentrácie zvyšovať (napr. cyklosporín) alebo znižovať (napr. lamotrigín).

In vitro je etinylestradiol reverzibilným inhibítorom CYP2C19, CYP1A1 a CYP1A2 a silne viazaným inhibítorom CYP3A4/5, CYP2C8 a CYP2J2. Klinické štúdie ukazujú, že podávanie hormonálnej antikoncepcie obsahujúcej etinylestradiol nevedlo k žiadnemu alebo len miernemu zvýšeniu plazmatickej koncentrácie substrátov CYP3A4 (napr. midazolamu), zatiaľ čo plazmatické koncentrácie substrátov CYP1A2 sa môžu zvýšiť mierne (napr. teofylín) alebo stredne (napr. melatonín a tizanidín).

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 ARTIZIE prejsť na alternatívnu metódu antikoncepcie (napr. antikoncepciu obsahujúcu len gestagén alebo nehormonálne metódy) pred začatím liečby týmito kombinovanými liekovými režimami. ARTIZIU možno znova začať užívať 2 týždne po ukončení liečby týmito kombinovanými liekovými režimami.

Laboratórne vyšetrenia

Užívanie antikoncepčných steroidov môže ovplyvniť výsledky určitých laboratórnych testov, vrátane biochemických parametrov funkcií pečene, štítnej žľazy, nadobličiek a obličiek, plazmatickej hladiny (väzbových) proteínov, napr. globulín viažuci kortikosteroidy a lipidových/lipoproteínových frakcií, parametrov metabolizmu sacharidov a parametrov koagulácie a fibrinolýzy. Zmeny zvyčajne zostávajú v rozmedzí referenčných laboratórnych hodnôt.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

ARTIZIA sa nemá používať počas gravidity. Ak žena počas užívania ARTIZIE otehotnie, liek sa musí vysadiť. Rozsiahle epidemiologické štúdie však nezaznamenali zvýšené riziko vrodených chýb u novorodencov žien, ktoré užívali kombinovanú perorálnu antikoncepciu pred graviditou, ani teratogénny vplyv kombinovanej perorálnej antikoncepcie nedopatrením užívaných v ranej gravidite. Pri opätovnom začatí používania ARTIZIE treba vziať do úvahy zvýšené riziko VTE v období po pôrode (pozri časti 4.2. a 4.4).

Dojčenie

Laktácia môže byť ovplyvnená užívaním kombinovanej perorálnej antikoncepcie, ktoré môžu znižovať množstvo a meniť zloženie materského mlieka. Z tohto dôvodu sa užívanie perorálnej kombinovanej antikoncepcie vo všeobecnosti neodporúča, až kým matka dieťa úplne neodstaví. Do materského mlieka sa môže vylučovať malé množstvo antikoncepčných steroidov a/alebo ich metabolitov a môžu ovplyvňovať zdravie dieťaťa.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

ARTIZIA nemá žiadny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi účinkami pri užívaní ARTIZIE sú nevoľnosť, bolesť brucha, prírastok hmotnosti, bolesť hlavy, depresívna nálada, zmeny nálady, bolesť prsníkov, napätie prsníkov. Vyskytujú sa u $\geq 1\%$ užívateľiek.

Závažnými nežiaducimi účinkami sú arteriálny a venóznym tromboembolizmus.

Nasledujúca tabuľka je zhrnutím nežiaducich reakcií kombinácie etinylestradiolu a gestodénu, ako ich nahlásili používateľky. Súvislosť s užívaním tejto kombinácie sa nepotvrdila ani nevyvrátila.

Nežiaduce účinky sú rozdelené do skupín podľa terminológie MedDRA spolu s ich frekvenciou: 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).

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA	Frekvencia	Nežiaduci účinok
Poruchy imunitného systému	zriedkavé	precitlivenosť
	neznáme	zhoršenie príznakov hereditárneho alebo získaného angioedému
Poruchy metabolizmu a výživy	menej časté	zadržiavanie tekutín
Psychické poruchy	časté	depresívne nálady, zmeny nálady
	menej časté	zníženie libida
	zriedkavé	zvýšenie libida
Poruchy nervového systému	časté	bolesť hlavy
	menej časté	migréna
Poruchy oka	zriedkavé	neznášanlivosť očných šošoviek
Poruchy ciev	zriedkavé	venózna tromboembólia, arteriálna tromboembólia
Poruchy gastrointestinálneho traktu	časté	nauzea, bolesť brucha
	menej časté	vracanie, hnačka
Poruchy pečene a žlčových ciest	zriedkavé	cholelitiáza
Poruchy kože a podkožného tkaniva	menej časté	vyrážka, žihľavka
	zriedkavé	erythema nodosum, erythema multiforme
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	časté	napätie v prsníkoch, bolesť prsníkov
	menej časté	zväčšenie prsníkov
	zriedkavé	vaginálny výtok, sekrécia z prsníkov
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	časté	zvýšenie hmotnosti
	zriedkavé	zníženie hmotnosti

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie s veľmi nízkou frekvenciou alebo oneskoreným nástupom symptómov, súvisiace so skupinou kombinovanej perorálnej antikoncepcie, sú uvedené nižšie (pozri aj časti 4.3 a 4.4):

U žien užívajúcich CHC sa pozorovalo zvýšené riziko arteriálnych a venóznym trombotických a tromboembolických príhod, vrátane infarktu myokardu, cievnej mozgovej príhody, prechodných ischemických záchvatov, venózneho tromboembolizmu a pľúcnej embólie, o ktorých sa podrobnejšie hovorí v časti 4.4.

Nádory

- Frekvencia rakoviny prsníka je medzi užívateľkami COC veľmi mierne zvýšená. Keďže rakovina prsníka je u žien mladších ako 40 rokov zriedkavá, zvýšený počet prípadov je v porovnaní s celkovým rizikom rakoviny prsníka malý. Príčinná súvislosť s užívaním COC nie je známa.
- Nádory pečene (benígne a malígne).

Iné stavy

- Zvýšené riziko pankreatitídy pri užívaní COC u žien s hypertriglyceridémiou;
- Hypertenzia;
- Výskyt alebo zhoršenie stavov, pri ktorých súvislosť s užívaním COC nie je jasná: žltáčka a/alebo svrbenie súvisiace s cholestázou, tvorba žlčových kameňov, porfýria, systémový *lupus erythematosus*, hemolyticko-uremický syndróm, Sydenhamova chorea, *herpes gestationis*, strata sluchu spôsobená otosklerózou;
- Poruchy funkcie pečene;
- Zmeny glukózovej tolerancie alebo periférnej inzulínovej rezistencie;
- Crohnova choroba, ulcerózna kolitída;
- Chloazma.

Interakcie

Interakcie perorálnej antikoncepcie s inými liečivami (induktory enzýmov) môžu spôsobiť medzimenštruačné krvácanie a/alebo zlyhanie antikoncepčnej 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

Nie sú žiadne údaje o vážnych škodlivých účinkoch predávkovania. Vyskytnúť sa môžu tieto príznaky: nevoľnosť, vracanie a u mladých dievčat slabé vaginálne krvácanie. Neexistujú žiadne antidotá a ďalšia liečba má byť symptomatická.

5 FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: pohlavné hormóny a modulátory genitálneho systému, gestagény a estrogény, fixné kombinácie,
ATC kód: G03AA10

Antikoncepčný účinok kombinovanej perorálnej antikoncepcie je založený na spolupôsobení rôznych faktorov. Najdôležitejší z nich je inhibícia ovulácie a zmena v cervikálnej sekrécii.

Štúdia bezpečnosti po uvedení lieku na trh (post-marketing safety study, PASS) ukázala, že frekvencia VTE sa pohybuje medzi 7 a 10 na 10 000 žien/1 rok užívania pri používaní nízkej dávky estrogénu (menej ako 50 mikrogramov etinylestradiolu) v COC. Najnovšie údaje ukazujú, že frekvencia diagnózy VTE je približne 4 na 10 000 žien/1 rok užívania u netehotných žien, ktoré neužívajú COC, a pohybuje sa od 20 do 30 u tehotných žien alebo žien po pôrode.

Okrem ochrany proti gravidite kombinovaná perorálna antikoncepcia poskytuje ďalšie výhody, ktoré popri nežiaducich účinkoch (pozri časti 4.4 a 4.8) môžu byť užitočné pri rozhodovaní, či zvoliť túto

metódu antikoncepcie. Cyklus je pravidelnejší, menštruácia je často menej bolestivá a krvácanie slabšie. Vďaka tomu sa môže zmierniť deficit železa.

Okrem toho je dokumentované zníženie rizika výskytu karcinómu endometria a karcinómu ovárií. Ďalej sa ukázalo, že vyššie dávky kombinovanej perorálnej antikoncepcie (0,05 mg etinylestradiolu) redukujú výskyt ovariálnych cýst, zápalových ochorení panvy, benígnych ochorení prsníka a ektoptickej gravidity. Zostáva ešte potvrdiť, či toto platí aj pre nízko dávkovú kombinovanú perorálnu antikoncepciu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Gestodén

Absorpcia

Perorálne podaný gestodén sa rýchlo a úplne absorbuje. Vrchol sérovej koncentrácie – približne 3,5 ng/ml – sa dosiahne asi za 1 hodinu po jednorazovom podaní. Biologická dostupnosť je asi 99 %.

Distribúcia

Gestodén sa viaže na sérový albumín a na globulín viažuci pohlavné hormóny (SHBG). Iba 1,3 % z celkovej sérovej koncentrácie látky sú prítomné vo forme voľného steroidu, avšak asi 69 % sa špecificky viaže na SHBG. Zvýšenie hladiny SHBG indukované etinylestradiolom ovplyvňuje množstvo gestodénu naviazaného na sérové proteíny a výsledkom je potom zvýšenie SHBG viazanej frakcie a pokles albumínom viazanej frakcie. Distribučný objem gestodénu je 0,7 l/kg.

Biotransformácia

Gestodén sa úplne metabolizuje známou cestou steroidového metabolizmu. Rýchlosť metabolického klírensu zo séra je asi 0,8 ml/min/kg. Nezistila sa žiadna priama interakcia, keď sa súčasne podával gestodén s etinylestradiolom.

Eliminácia

Hladina gestodénu klesá vo dvoch fázach. Konečná vylučovacia fáza je charakterizovaná polčasom asi 12 až 15 hodín.

Gestodén sa nevylučuje v nezmenenej forme. Metabolity sa vylučujú močom a žlčou v pomere asi 6:4. Polčas vylučovania metabolitov je približne 1 deň.

Rovnovážny stav

Farmakokinetika gestodénu je ovplyvnená hladinou SHBG, ktorá je etinylestradiolom dvojnásobne zvýšená. Pri každodennom užívaní stúpne sérová hladina látky asi štyrikrát, pričom rovnovážny stav sa dosiahne v druhej polovici liečebného cyklu.

Etinylestradiol

Absorpcia

Perorálne podaný etinylestradiol sa absorbuje rýchlo a úplne. Vrchol sérovej koncentrácie – asi 65 pg/ml – sa dosiahne po 1,7 hodine. V priebehu absorpcie a prvého priechodu pečeňou sa etinylestradiol v značnej miere metabolizuje, v dôsledku čoho je priemerná perorálna biologická dostupnosť asi 45 %, so širokou interindividuálnou variabilitou okolo 20 – 65 %.

Distribúcia

Etinylestradiol sa vysoko, ale nešpecificky viaže na sérový albumín (približne 98 %) a indukuje zvýšenie sérovej koncentrácie SHBG. Distribučný objem je asi 2,8 – 8,6 l/kg.

Biotransformácia

Etinylestradiol podlieha značnému črevnému a pečevému first-pass metabolizmu. Etinylestradiol sa primárne metabolizuje aromatickou hydroxyláciou, ale vzniká široké spektrum hydroxylovaných a

metylovaných metabolitov, ktoré sú prítomné vo voľnej forme, ako aj vo forme glukuronátov a sulfátov. Rýchlosť metabolického klírensu sa uvádza 2,3 – 7 ml/min/kg.

Eliminácia

Hladina etinylestradiolu klesá v dvoch dispozičných fázach, charakterizovaných polčasmi približne 1 hodina a 10 – 20 hodín. Nezmenená látka sa nevylučuje, metabolity etinylestradiolu sa vylučujú močom a žľou v pomere 4:6. Polčas vylučovania metabolitov je asi 1 deň.

Rovnovážny stav

V závislosti od kolísavého polčasu konečnej dispozičnej fázy zo séra a podľa denného príjmu sa rovnovážna sérová hladina etinylestradiolu dosiahne po asi 1 týždni.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Z predklinických údajov, založených na konvenčných štúdiách toxicity s opakovanou dávkou, genotoxicity, karcinogenity a reprodukčnej toxicity, nevyplynulo žiadne špeciálne riziko pre človeka. Treba však mať na pamäti, že pohlavné steroidy môžu podporovať rast niektorých tkanív a nádorov ovplyvniteľných hormónmi.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1. Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

edetát disodno-vápenatý
monohydrát laktózy
kukuričný škrob
povidón 25
stearát horečnatý

Obal tablety

sacharóza
povidón 90 F
makrogol 6000
uhličitan vápenatý
mastenec
montánny glykolovaný vosk

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C. Blister uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC/Al blister, papierová skladacia škatuľka.
Veľkosti balenia: 21 obalených tabliet
3×21 obalených tabliet

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Zentiva, k.s.
U kabelovny 130
102 37 Praha 10 - Dolní Měcholupy
Česká republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

17/0796/09-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 21. decembra 2009
Dátum posledného predĺženia registrácie: 8. septembra 2015

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

04/2025