

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Dienorette filmom obalené tablety

2,0 mg/0,030 mg

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 2 mg dienogestu a 0,03 mg etinylestradiolu.

Pomocné látky so známym účinkom: monohydrát laktózy (54,6 mg), glukóza (0,085 mg) a sójový lecitín (0,031 mg).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta

Biele alebo takmer biele, okrúhle, bikonvexné, filmom obalené tablety.

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 Dienorette sa majú zväžiť aktuálne rizikové faktory u danej ženy, najmä tie, ktoré sú spojené s venóznou tromboembóliou (VTE), a ako je riziko vzniku VTE pri užívaní Dienorette porovnateľné s inou kombinovanou hormonálnou antikoncepciou (Combined Hormonal Contraceptives, CHC) (pozri časti 4.3 a 4.4).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

Dávkovanie

Pri správnom užívaní kombinovaných perorálnych kontraceptív je ich zlyhanie asi 1% ročne. Ak sa tableta vynechá alebo sa užije nesprávne, frekvencia zlyhaní sa môže zvýšiť.

Ako užívať Dienorette

Filmom obalené tablety sa užívajú denne v rovnakom čase (ak je to potrebné, zapijú sa vodou), a to podľa poradia vytlačenom na blistri. Jedna filmom obalená tableta sa užíva denne počas 21 po sebe nasledujúcich dní. Každé ďalšie balenie sa začína užívať po 7-dňovom intervale bez tabliet. V tomto čase obvykle dochádza ku krvácaniu z vynechania. Typický čas nástupu je 2 až 3 dni po poslednej tablete a nemusí sa skončiť pred začatím užívania ďalšieho balenia.

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.

Odporúča sa dlhodobé užívanie pri rešpektovaní zásad týkajúcich sa indikácie antikoncepcie.

Ako začať užívať Dienorette

Ak sa predtým, v uplynulom mesiaci, nepoužívala hormonálna antikoncepcia

Jedna filmom obalená tableta sa má užiť v prvý deň menštruačného cyklu (prvý deň menštruácie sa počíta ako 1. deň). Môže sa užiť aj 2. - 5. deň menštruácie, ale v takom prípade by sa mali počas prvých siedmich dní prvého cyklu použiť ďalšie bariérové metódy.

Prechod z kombinovanej hormonálnej antikoncepcie (kombinovaná perorálna antikoncepcia/COC, vaginálny krúžok, transdermálna náplast')

Užívanie Dienorette sa má začať v nasledujúci deň po obvyklom intervale bez tabliet alebo po užití placebo tabliet predchádzajúceho druhu kombinovanej hormonálnej antikoncepcie alebo v deň poslednej aktívnej tablety tejto antikoncepcie. V prípade vaginálneho krúžku alebo transdermálnej náplasti má žena začať užívať Dienorette najlepšie v deň odstránenia týchto druhov antikoncepcie, ale najneskôr v čase, kedy bola naplánovaná výmena predchádzajúceho krúžku alebo náplasti.

Prechod z výhradne progestagénovej antikoncepcie (minipilulka, injekcia, implantát) alebo z vnútromaternicového telieska (IUS – intrauterine system)

Žena môže prejsť z minipilulky ktorýkoľvek deň (z implantátu alebo IUS v deň ich odstránenia, z injekcie, keď sa má aplikovať ďalšia injekcia), ale vo všetkých týchto prípadoch by sa jej malo odporučiť, aby navyše použila bariérovú metódu antikoncepcie počas prvých 7 dní užívania tabliet.

Užívanie po potrate v prvom trimestri:

Žena môže začať užívanie okamžite. V tomto prípade nie sú potrebné žiadne doplnkové antikoncepčné opatrenia.

Užívanie po pôrode a po potrate v druhom trimestri:

Pre dojčiace ženy pozri časť 4.6 Plodnosť, gravidita a laktácia. Žene sa má odporučiť, aby začala užívať tablety 21. až 28. deň po pôrode alebo po potrate v druhom trimestri. Ak žena začne neskôr, má sa jej odporučiť, aby počas prvých 7 dní navyše používala bariérovú metódu. Ak však už k pohlavnému styku došlo, malo by sa pred samotným začiatkom užívania COC vylúčiť tehotenstvo alebo žena musí počkať na svoju prvú menštruáciu.

Manažment vynechaných dávok

Ak sa pacientka oneskorí s užitím akejkoľvek tablety **o menej ako 12 hodín**, antikoncepčná ochrana sa nezníži. Žena má užiť tabletu hneď, ako si spomenie, a ďalšie tablety má užiť vo zvyčajnom čase.

Ak sa užitie filmom obalenej tablety oneskorí **o viac ako 12 hodín**, antikoncepčná ochrana sa môže znížiť.

Postup pri vynechaní tabliet sa môže riadiť nasledujúcimi dvoma základnými pravidlami:

1. Užívanie tablety sa nesmie nikdy prerušiť na dlhšie ako 7 dní.
2. Aby sa dosiahla zodpovedajúca supresia osi hypotalamus-hypofýza-vaječníky, musia sa filmom obalené tablety užívať 7 dní bez prerušenia.

Na základe týchto pravidiel sa môžu poskytnúť nasledujúce odporúčania pre každodennú prax:

Prvý týždeň

Používateľka by mala užiť poslednú vynechanú tabletu hneď, ako si spomenie, aj keď to znamená užiť dve tablety súčasne. Potom pokračuje v užívaní tabliet v obvyklom čase. V priebehu nasledujúcich 7 dní je potrebné použiť doplnkové antikoncepcné opatrenia napr. kondóm. Ak však už v predchádzajúcich 7 dňoch došlo k pohlavnému styku, nie je možné vylúčiť graviditu. Čím viac filmom obalených tabliet sa vynechá a čím viac je toto obdobie vynechania tabliet bližšie k pravidelnému intervalu bez tabliet, tým vyššie je riziko gravidity.

Druhý týždeň

Používateľka by mala užiť poslednú vynechanú tabletu hneď, ako si spomenie, aj keď to znamená užiť dve tablety súčasne. Potom pokračuje v užívaní tabliet v obvyklom čase. Za predpokladu, že žena užíla svoje tablety správne počas 7 dní pred prvou vynechanou tabletou, nie je potrebné používať ďalšie antikoncepcné opatrenia. Ak však zabudla užiť viac ako jednu filmom obalenú tabletu alebo filmom obalené tablety neužívala pravidelne, v priebehu nasledujúcich 7 dní bude musieť používať doplnkové antikoncepcné opatrenia.

Tretí týždeň

V tomto týždni je riziko nedostatočnej ochrany proti otehotneniu veľmi vysoké, kvôli približujúcemu sa intervalu bez tabliet. Avšak úpravou schémy užívania filmom obalených tabliet je možné zabezpečiť určitý druh ochrany pred počatím. Ak používateľka bude postupovať podľa nasledovných postupov, nie sú potrebné žiadne doplnkové antikoncepcné opatrenia, za predpokladu, že počas predchádzajúcich 7 dní užívala filmom obalené tablety pravidelne. Pokiaľ nie, postupuje sa podľa prvého z nasledujúcich dvoch postupov a v priebehu nasledujúcich 7 dní bude potrebné použiť doplnkové antikoncepcné opatrenia.

1. *Používateľka má užiť poslednú zabudnutú filmom obalenú tabletu hneď, ako si spomenie, aj keď to znamená užiť dve tablety súčasne. Potom pokračuje v užívaní tabliet vo svojom obvyklom čase. Ďalšie balenie treba začať užívať hneď po skončení užívania predchádzajúceho, t. j. medzi dvoma baleniami by nemal byť interval bez užívania tabliet. Je nepravdepodobné, že používateľka bude mať krvácanie z vysadenia až do konca druhého balenia, ale môže počas užívania zaznamenať špinenie alebo intermenštruačné krvácanie.*
2. Taktiež možno odporučiť prerušenie užívania zo súčasného blistrového balenia, po ktorom nasleduje interval bez tabliet až 7 dní, vrátane dní, keď sa tablety vynechali. V užívaní tabliet sa potom pokračuje ďalším blistrom.

Ak žena vynechala niekoľko filmom obalených tabliet zo súčasného balenia a počas intervalu bez tabliet nedôjde ku krvácaniu z vynechania, nemožno vylúčiť graviditu.

Poradenstvo v prípade gastrointestinálnych ťažkostí

V prípade závažných gastrointestinálnych porúch nemusí byť absorpcia úplná a je potrebné prijať ďalšie antikoncepcné opatrenia.

Ak dôjde k vracaniu do 3 - 4 hodín po užití filmom obalenej tablety, postupujte podľa pokynov týkajúcich sa vynechaných tabliet uvedených v časti 4.2. Ak žena nechce zmeniť svoj obvyklý režim užívania tabliet, musí si vziať tabletu (tablety) navyše z iného blistrového balenia.

Ako oddialiť termín menštruačného krvácania

Na oddialenie krvácania po dokončení predchádzajúceho balenia má pacientka pokračovať v ďalšom blistrovom balení lieku Dienorette bez obvyklého intervalu bez užívania tabliet. V predĺžení je možné pokračovať až do konca druhého balenia. Počas predĺženia môže žena pociťovať medzimenštruačné krvácanie alebo špinenie. Pravidelné užívanie lieku Dienorette sa potom obnoví po zvyčajnom 7-dňovom intervale bez užívania tabliet.

Ak žena chce posunúť krvácanie z vysadenia na iný deň v týždni, ako je zvyknutá v súčasnej schéme, možno jej odporučiť, aby skrátila interval bez užívania tabliet o toľko dní, koľko sa jej páči. Čím kratší je interval bez užívania tabliet, tým vyššia je pravdepodobnosť, že nedôjde ku krvácaniu z vysadenia a že dôjde k intermenštruačnému krvácaniu a špineniu počas užívania z nasledujúceho blistrového balenia (podobne ako v prípade oddialenia menštruačného krvácania).

Ďalšie informácie pre špeciálne populácie pacientov

Pediatrická populácia

Dienorette sa užíva až po menarche.

Starší pacienti

Neaplikovateľne. Dienorette nie je indikovaná po menopauze.

Porucha funkcie pečene

Dienorette je kontraindikovaná u žien so závažnou poruchou pečene (pozri časť 4.3 „Kontraindikácie“).

Porucha funkcie obličiek

Dienorette sa neskúmala u pacientov s poruchou funkcie obličiek. Dostupné údaje nenaznačujú zmenu liečby u tejto populácie pacientov.

4.3 Kontraindikácie

Užívanie kombinovanej hormonálnej antikoncepcie je kontraindikované v prípade nasledujúcich ochorení a stavov. Ak sa niektorý zo stavov objaví prvýkrát počas užívania CHC, musí sa užívanie okamžite prerušiť.

- Prítomnosť alebo riziko vzniku venózne tromboembólie (VTE)
- Venózna tromboembólia - prítomná VTE (liečená antikoagulanciami) 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).
- Cieвне 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 antikoagulancium).
 - 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.
- Prítomné alebo prekonané závažné ochorenie pečene, až kým sa hodnoty ukazovateľov funkcie pečene nevrátia k normálu.
 - Prítomné alebo prekonané nádory pečene (benígne alebo malígne).
 - Znéme alebo suspektné malignity ovplyvnené pohlavnými steroidmi (napr. pohlavných orgánov alebo prsníkov).
 - Nediagnostikované vaginálne krvácanie.
 - Tehotenstvo alebo podozrenie na tehotenstvo;
 - Precitlivenosť na liečivo, sóju, arašidy alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Užívanie lieku Dienorette je kontraindikované na súbežné použitie s liekmi obsahujúcimi ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir, alebo liekmi obsahujúcimi 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 Dienorette 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 Dienorette.

Poruchy krvného obehu

Riziko venóznej tromboembólie (VTE)

Použitie ktorejkoľvek kombinovanej hormonálnej antikoncepcie (CHC) zvyšuje riziko vzniku venóznej tromboembólie (VTE) v porovnaní s jej nepoužívaním. **Lieky, ktoré obsahujú levonorgestrel, norgestimát alebo noretisterón, sú spojené s najnižším rizikom VTE. Ostatné lieky, ako je Dienorette, môžu mať až 1,6-násobok tejto úrovne rizika. 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 Dienorette, tomu, ako jej aktuálne rizikové faktory ovplyvňujú toto riziko a že riziko vzniku VTE je najvyššie v prvom roku používania. 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).

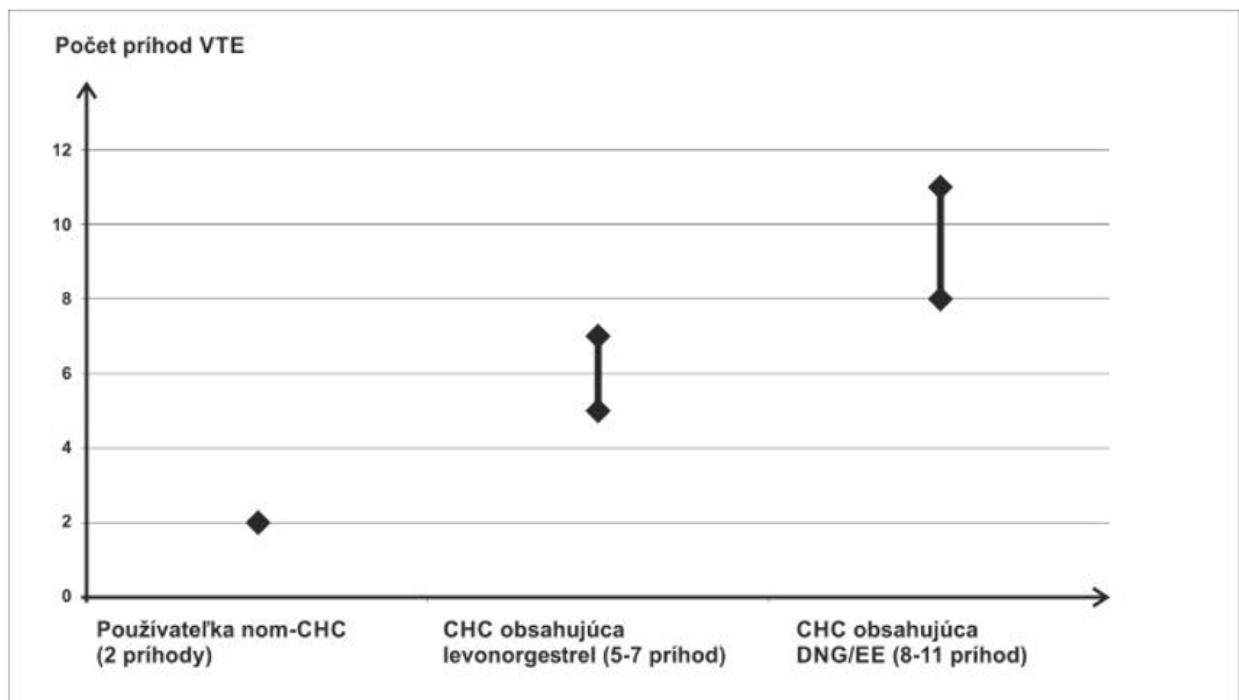
Epidemiologické štúdie u žien, ktoré používajú nízкодávkovú kombinovanú hormonálnu antikoncepciu (<50 µg etinylestradiolu) ukázali, že VTE sa vyskytuje približne u 6 až 12 žien z 10 000 v priebehu jedného roka.

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 z 10 000 žien, ktoré používajú CHC obsahujúcu dienogest a etinylestradiol, sa medzi 8 a 11 ženami vyvinie VTE za jeden rok.

Tento počet výskytov VTE je za rok nižší než počet očakávaný počas gravidity alebo v období po pôrode.

VTE sa môže v 1 až 2 % prípadov skončiť smrťou.



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 neužívateľiek

² Údaje z metaanalýzy odhadujú, že riziko VTE u používateľiek Dienorette je o niečo vyššie v porovnaní s používateľkami COC obsahujúcich levonorgestrel (poměr rizika 1,57 s rizikom v rozmedzí od 1,07 do 2,30)

Počet udalostí VTE na 10 000 žien za jeden rok

U používateľiek CHC bol mimoriadne zriedkavo hlásený výskyt trombózy v iných krvných cievach, napr. v pečienkových, 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).

Dienorette 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 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 tablety (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 Dienorette nepreruší včas, má sa zvážiť antitrombotická liečba.
Pozitívna rodinná anamnéza (akýkoľvek výskyt venózne trombózy 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 <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 kľúčových žíl a povrchovej tromboflebitídy pri vzniku alebo progresii venózne trombózy.

Musí sa zväžiť zvýšené riziko vzniku tromboembólie počas gravidity a najmä počas 6-týždňového obdobia šestonedelia (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 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.

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). Dienorette 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 zväžiť 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 používania lieku.
Ďalšie zdravotné stavy spojené s nežiaducimi vaskulárnymi udalosťami.	Diabetes mellitus, hyperhomocysteinémia, ochorenie srdcových chlopní a atriálna fibrilácia, dyslipoproteinémia a systémový <i>lupus erythematosus</i> .

Príznaky ATE

V prípade príznakov sa má žene odporučiť, aby bezodkladne vyhľadala lekársku pomoc a informovala zdravotníckeho pracovníka, že užíva 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 (transient ischaemic attack, 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

Najdôležitejším rizikovým faktorom pre vznik rakoviny krčka maternice je pretrvávajúca infekcia HPV (ľudský papilomavírus). V niektorých štúdiách sa uvádza zvýšené riziko rakoviny krčka maternice u dlhodobých užívateľiek COC, naďalej sa však vedú polemiky o tom, do akej miery je to možné pripísať znepokojujúcim účinkom ďalších identifikovaných faktorov, ako je skrining krčka maternice a sexuálne správanie, vrátane používania bariérovej antikoncepcie.

Metaanalýza 54 epidemiologických štúdií uvádza, že ženy, ktoré užívajú kombinovanú hormonálnu antikoncepciu, majú mierne zvýšené relatívne riziko (RR = 1,24) diagnózy rakoviny prsníka. Toto zvýšené riziko postupne klesá počas obdobia 10 rokov po ukončení užívania kombinovanej hormonálnej antikoncepcie. Pretože rakovina prsníka je u žien mladších ako 40 rokov zriedkavá, nadmerný počet

diagnóz rakoviny prsníka u súčasných a nedávnych užívateľiek COC je malý v pomere k celkovému riziku rakoviny prsníka. Tieto štúdie neposkytujú dôkazy o príčinných súvislostiach. Pozorovaný vzorec zvýšeného rizika môže byť spôsobený skoršou diagnostikou rakoviny prsníka u užívateľiek COC, biologickými účinkami COC alebo ich kombináciou. Rakovina prsníka diagnostikovaná u používateľiek, ktoré niekedy užívali COC býva klinicky menej pokročilá ako rakovina diagnostikovaná u neužívateľiek.

V ojedinelých prípadoch boli u užívateľiek COC hlásené benígne nádory pečene a ešte zriedkavejšie zhubné nádory pečene. V ojedinelých prípadoch tieto nádory viedli k život ohrozujúcemu vnútrobrušnému krvácaniu. Pri diferenciálnej diagnostike je potrebné vziať do úvahy nádor pečene, ak sa u žien užívajúcich COC vyskytne bolesť v hornej časti brucha, zväčšená pečeň alebo prejavy vnútrobrušného krvácania.

Zhubné nádory môžu byť život ohrozujúce alebo smrteľné.

Iné choroby

Pokiaľ sa v rodinnej anamnéze ženy vyskytuje hypertriglyceridémia, zvyšuje užívanie kombinovanej hormonálnej antikoncepcie riziko vzniku pankreatitídy.

Aj keď u mnohých žien užívajúcich COC bolo hlásené bežné zvýšenie krvného tlaku, klinicky významné zvýšenia sú zriedkavé. Ak sa však počas užívania COC vyskytne hypertenzia, je lepšie, aby lekár vysadil kombinovanú perorálnu antikoncepciu a preventívne liečil hypertenziu. Ak je to považované za vhodné, môže sa v užívaní COC pokračovať, ak sa pomocou antihypertenznej liečby dajú dosiahnuť normotenzné hodnoty.

Bolo hlásené, že sa vyskytnú alebo zhoršia nasledujúce stavy pri tehotenstve aj pri užívaní COC, ale dôkazy o súvislosti s užívaním COC nie sú presvedčivé: žltáčka a / alebo svrbenie súvisiace s cholestázou, porfýria, systémový lupus erythematosus, hemolyticko-uremický syndróm, Sydenhamova chorea, tehotenský herpes, herpes gestationis, strata sluchu súvisiaca s otosklerózou.

Exogénne estrogény môžu vyvolať alebo zhoršovať príznaky dedičného a získaného angioedému.

Akútne alebo chronické poruchy funkcie pečene môžu vyžadovať prerušenie užívania COC, kým sa markery pečeňových funkcií nevrátia k normálu. Recidíva cholestatického ikteru, ktorá sa predtým vyskytla počas tehotenstva alebo počas predchádzajúceho užívania pohlavných steroidov, si vyžaduje prerušenie užívania COC.

Aj keď COC môžu mať vplyv na periférnu inzulínovú rezistenciu a glukózovú toleranciu, neexistujú dôkazy o potrebe zmeny terapeutického režimu u diabetických žien užívajúcich nízke dávky COC (<0,05 mg etinylestradiolu). Ženy s cukrovkou by však mali byť starostlivo sledované.

S užívaním COC môže súvisieť Crohnova choroba a ulcerózna kolitída.

U žien s anamnézou chloazmy gravidarum sa môže príležitostne vyskytnúť chloazma (pigmentové škvrny). Ženy s tendenciou k chloazme by sa počas užívania tohto lieku nemali vystavovať pôsobeniu slnka alebo ultrafialového žiarenia.

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.

Lekárske vyšetrenie/konzultácia

Pred začatím používania alebo opätovným nasadením Dienorette 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 venóznej a arteriálnej trombóze vrátane rizika používania Dienorette 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 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) alebo inými ochoreniami prenášanými pohlavným stykom.

Znížená spoľahlivosť

Účinnosť COC sa môže znížiť v prípade napr. vynechania tablety (pozri časť 4.2), gastrointestinálnych ťažkostí (pozri časť 4.2) alebo keď sa súčasne užívajú niektoré ďalšie lieky (pozri časť 4.5).

Znížená kontrola menštruačného cyklu

Pri všetkých COC sa môže vyskytnúť nepravidelné krvácanie (špinenie alebo medzimenštruačné krvácanie), predovšetkým v priebehu niekoľkých prvých mesiacov liečby. Hodnotenie nepravidelného krvácania je preto zmysluplné až po adaptačnom intervale asi troch cyklov.

Ak krvácanie alebo nepravidelnosti krvácania pretrvávajú alebo sa objavujú po skôr pravidelných cykloch, je potrebné zvážiť nehormonálne príčiny a indikujú sa adekvátne diagnostické opatrenia na vylúčenie malignity alebo tehotenstva. Môže to byť aj kyretáž.

Je možné, že u niektorých žien nemusí nastať krvácanie z vysadenia počas intervalu bez užívania tabliet. Ak sa COC užíva podľa pokynov popísaných v časti 4.2, tehotenstvo je nepravdepodobné. Ak však k užívaniu nedošlo podľa týchto pokynov pred prvým vynechaným krvácaním z vysadenia alebo ak dôjde k vynechaniu dvoch krvácaní z vysadenia, je potrebné pred ďalším užívaním COC vylúčiť graviditu.

Dienorette

Tento liek obsahuje laktózu, sodík a sójový lecitín.

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

Ak ste alergická na arašidy a sóju, neužívajte tento liek.

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

4.5 Liekové a iné interakcie

Poznámka: aby sa mohli identifikovať možné interakcie, majú sa zohľadniť odborné informácie o súbežne používaných liekoch.

Účinky iných liekov na Dienorette

Môžu sa objaviť interakcie s liekmi, ktoré indukujú mikrozomálne enzýmy, čo môže mať za následok zvýšený klírens pohlavných hormónov a môže viesť k intermenštruačnému krvácaniu a/alebo k zlyhaniu antikoncepcnej ochrany.

Indukcia enzýmov môže byť pozorovaná už po niekoľkých dňoch liečby. Maximálna indukcia enzýmov je zvyčajne pozorovaná v priebehu niekoľkých týždňov. Po ukončení liečby liekom môže enzýmová indukcia pretrvávajúť po dobu približne 4 týždňov.

Ženy liečené liekmi indukujúcimi enzýmy, by mali dočasne používať navyše k COC bariérovú metódu antikoncepcie alebo iný spôsob antikoncepcie. Bariérová metóda antikoncepcie musí byť používaná po celú dobu liečby súbežne podávaným liekom a nasledujúcich 28 dní po ukončení liečby.

Pokiaľ liečba zasiahne do obdobia ukončenia užívania tabliet COC zo zostávajúceho blistra, treba užívanie tabliet z ďalšieho blistra COC začať ihneď po predchádzajúcom, bez obvyklého intervalu bez užívania tabliet.

Látky, ktoré zvyšujú klírens COC (znižujúce účinky COC enzýmovou indukciou), napr.:

Barbituráty, karbamazepín, fenytoín, primidón, rifampicín a pravdepodobne tiež felbamát, griseofulvin, oxkarmazepín, topiramát a lieky obsahujúce ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*).

Látky s variabilnými účinkami na klírens COC

Pri súčasnom užívaní s COC, mnoho kombinácií inhibítorov HIV/HVC proteáz a nenukleozidových inhibítorov reverznej transkriptázy, vrátane kombinácií s HCV inhibítormi môže zvyšovať alebo znižovať plazmatické koncentrácie estrogénu alebo progestínu. V niektorých prípadoch môže byť celkový účinok týchto zmien klinicky významný.

Látky znižujúce klírens COC (inhibitory enzýmov)

Dienogest je substrátom cytochrómu P450 (CYP) 3A4.

Silné a stredne silné inhibitory CYP3A4, ako sú azolové antimykotiká (napr. itrakonazol, vorikonazol a flukonazol), verapamil, makrolidy (napr. klaritromycín, erytromycín), diltiazem a grapefruitová šťava, môžu zvýšiť plazmatické koncentrácie estrogénu alebo progestínu alebo oboch hormónov.

Ukázalo sa, že dávky etorikoxibu od 60 do 120 mg / deň zvyšujú plazmatické koncentrácie etinylestradiolu 1,4 až 1,6-násobne, keď sa užívajú súčasne s kombinovanou hormonálnou antikoncepciou obsahujúcou 0,035 mg etinylestradiolu.

Účinky lieku Dienorette na iné lieky

COC môžu ovplyvňovať metabolizmus niektorých ďalších účinných látok. V súlade s tým môžu plazmatické a tkanivové koncentrácie buď stúpať (napr. cyklosporín), alebo klesať (napr. lamotrigín). Na základe údajov *in vitro* je však nepravdepodobná inhibícia CYP enzýmov dienogestom, ak sa používa v terapeutických dávkach.

In vitro je etinylestradiol reverzibilným inhibítorom CYP2C19, CYP1A1 a CYP1A2 a pevne viazaným inhibítorom CYP3A4 / 5, CYP2C8 a CYP2J2. V klinických štúdiách neviedlo podávanie hormonálnej antikoncepcie obsahujúcej etinylestradiol k žiadnemu alebo iba miernemu zvýšeniu plazmatických koncentrácií substrátov CYP3A4 (napr. midazolam), zatiaľ čo plazmatické koncentrácie substrátov CYP1A2 môžu mierne stúpať (napr. teofylín) alebo mierne (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 a 4.5). Z daného dôvodu musia užívateľky Dienorette pred začiatkom liečby s týmito kombinovanými liekovými režimami prejsť na alternatívny spôsob antikoncepcie (napr. antikoncepciu obsahujúcu len gestagén alebo na nehormonálne metódy). Užívanie Dienorette možno znovu obnoviť 2 týždne po ukončení liečby týmito kombinovanými liekovými režimami.

Iné formy interakcií

Laboratórne testy

Užívanie steroidov môže ovplyvniť výsledky určitých laboratórnych testov. Medzi ne patria: biochemické parametre pečene, štítnej žľazy, nadobličiek a obličiek, plazmatické hladiny proteínov (ako sú napríklad globulíny viažuce kortikosteroidy) a lipidové / lipoproteínové frakcie, metabolizmus uhl'ohydrátov a parametre koagulácie a fibrinolýzy. Tieto zmeny však zostávajú v normálnom rozmedzí.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Dienorette nie je indikovaná počas tehotenstva. Ak sa gravidita vyskytne počas užívania perorálnej antikoncepcie, liek sa musí okamžite vysadiť. Rozsiahle epidemiologické štúdie nepoukazujú ani na zvýšené riziko vrodených chýb u detí, ktoré sa narodili ženám užívajúcim kombinovanú hormonálnu antikoncepciu pred tehotenstvom, ani na žiadne teratogénne účinky na plod v prípade užívania v ranej fáze tehotenstva, ešte pred jeho zistením.

Pri opätovnom začatí používania Dienorette treba vziať do úvahy zvýšené riziko VTE v období po pôrode. (pozri časť 4.2 a 4.4).

Dojčenie

Dojčenie môže byť ovplyvnené užívaním CHC, pretože môže znižovať množstvo a meniť zloženie materského mlieka. Užívanie CHC sa preto vo všeobecnosti nemá odporúčať, kým dojčiaca matka úplne neodstaví svoje dieťa. Mliekom sa môžu vylučovať malé množstvá antikoncepčných steroidov a / alebo ich metabolitov.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie hodnotiace vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Neboli zaznamenané žiadne účinky na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie pri užívaní lieku Dienorette v indikácii perorálnej antikoncepcie alebo pri liečbe stredne závažných prejavov akné u žien, ktoré tiež chcú antikoncepciu, sú bolesti brucha a prsníkov. Vyskytujú sa u $\geq 1\%$ používateľiek.

Závažné nežiaduce reakcie sú arteriálny a venóznym tromboembolizmus.

Nežiaduce reakcie v indikáciách „perorálna antikoncepcia“ a „liečba miernych až stredne závažných prejavov akné u žien, ktoré tiež chcú antikoncepciu“.

Frekvencie nežiaducich účinkov pri používaní lieku Dienorette na perorálnu antikoncepciu a na liečbu stredne ťažkého akné v klinických štúdiách (N = 4 942) sú zhrnuté v nasledujúcej tabuľke. V každej skupine sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Nasledujúca klasifikácia bola použitá pri určení frekvencie výskytu vedľajších účinkov:

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 ($< 1/10\,000$)

Ďalšie nežiaduce účinky, ktoré sa vyskytli iba počas postmarketingových štúdií a ktorých frekvenciu nemožno odhadnúť, sú uvedené v časti „neznáme“.

Trieda orgánových systémov	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme
Infekcie a nákazy		Vaginitída, vulvovaginitída, vaginálna kandidóza alebo iné plesňové vulvovaginálne infekcie	Salpingo-ooforitída, infekcie močových ciest, cystitída, mastitída, cervicitída, plesňové infekcie, kandidóza, labiálny herpes, chrípka, bronchitída, sinusitída, infekcie horných dýchacích ciest, vírusové infekcie	
Benígne, malígne a nešpecifikované novotvary (vrátane cýst a polypov)			Leiomyóm maternice, lipóm prsníka	
Poruchy krvi a lymfatického systému			Anémia	
Poruchy imunitného systému			Precitlivenosť	Exacerbácia symptómov dedičného a získaného angioedému
Endokrinné poruchy			Virilizmus	
Poruchy metabolizmu a výživy		Zvýšená chuť do jedla	Anorexia	
Psychické poruchy		Depresívna nálada	Depresia, duševné poruchy, nespavosť, poruchy spánku, agresivita	Zmeny nálady, zvýšenie libida, zníženie libida
Poruchy nervového systému	Bolesť hlavy	Závraty, migréna	Ischemická cievna mozgová príhoda, cerebrovaskulárne poruchy, dystónia	
Poruchy oka			Suché oko, podráždenie očí, oscilopsia, poruchy videnie	Neznášanlivosť kontaktných šošoviek
Poruchy ucha a labyrintu			Náhla strata sluchu, tinnitus, vertigo, porucha	

			sluchu	
Poruchy srdca a srdcovej činnosti			Problémy so srdcom všeobecne, tachykardia ¹ ,	
Poruchy ciev		Vysoký alebo nízky krvný tlak	„Venózne a arteriálne tromboembolické príhody“*, tromboflebitída, diastolická hypertenzia, ortostatická dysregulácia, návaly horúčavy, kŕčové žily, žilové poruchy, bolesť žíl, venózne tromboembolizmus (VTE), arteriálny tromboembolizmus (ATE)	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína			Astma, hyperventilácia	
Poruchy gastrointestinálneho traktu		Bolesť brucha ² , nevoľnosť, vracanie, hnačka	Zápal žalúdka, enteritída, dyspepsia	
Poruchy kože a podkožného tkaniva		Akné, alopecia, kožná vyrážka ³ , svrbenie ⁴	Alergická dermatitída, atopická dermatitída / neurodermatitída, ekzém, psoriáza, hyperhidróza, chloazma, pigmentácia, poruchy / hyperpigmentácia, seborea, lupiny, hirzutizmus, kožné poruchy, kožné reakcie, celulitída, zhluk drobných červených krvných ciev viditeľných pod kožou	Žihľavka, erythema nodosum, multiformný erytém
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva			bolesti chrbta, muskuloskeletálne ťažkosti, myalgia, bolesti končatín	
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Bolesť v prsníkoch ⁵	Nepravidelné krvácanie z vysadenia ⁶ , intermenštruačné krvácanie ⁷ , zväčšenie prsníkov, edém prsníkov, dysmenorea, genitálny / vaginálny výtok, cysty na vaječníkoch, bolesť panvy	Cervikálna dysplázia, cysty v ženských pohlavných orgánoch, bolesť v ženských pohlavných orgánoch, cysty prsníkov, fibrocystická mastopatia, dyspareunia, galaktorea, menštruačné poruchy	Výtok z prsníkov
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		Únava ⁹	Bolesť na hrudníku, periférny edém, chrípkové ochorenia, zápal, horúčka, podráždenosť	Zadržiavanie tekutín
Vyšetrenia		Zmeny hmotnosti ¹⁰	Zvýšenie hladiny triacylglycerolov v krvi,	

			hypercholesterolémia	
Vrodené, rodinné a genetické poruchy			Prejav bezpríznakového doplnkového prsného tkaniva	

¹ Vráťane zrýchleného srdcového rytmu² Vráťane bolesti v hornej a dolnej časti brucha, brušného diskomfortu / distenzie³ Vráťane makulárnej vyrážky⁴ Vráťane generalizovaného svrbenia⁵ Vráťane nepohodlia a napätia v prsníkoch⁶ Vráťane menorágie, hypomenorea, oligomenorea a amenorea⁷ Pozostáva z vaginálneho krvácania a metrorágie⁸ Vráťane navretia a opuchu prsníka⁹ Vráťane asténie a malátnosti¹⁰ Vráťane prírastku, zníženia a výkyvov hmotnosti

* Frekvencia odhadovaná z epidemiologických štúdií zahŕňajúcich skupinu kombinovanej antikoncepcie. „Venózne a arteriálne tromboembolické príhody“ sumarizujú tieto lekárske jednotky: Periférna hlboká venózna oklúzia, trombóza a embólia / pľúcna vaskulárna oklúzia, trombóza, embólia a srdcový infarkt / infarkt myokardu / cerebrálny infarkt a vaskulárna príhoda neuvedené ako krvácajúca

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Ďalej sú uvedené nežiaduce reakcie s veľmi nízkou frekvenciou alebo oneskoreným nástupom príznakov súvisiacich so skupinou kombinovaných perorálnych kontraceptív (pozri tiež „Kontraindikácie“ a „Špeciálne upozornenia a opatrenia pri používaní“).

U žien užívajúcich kombinovanú hormonálnu antikoncepciu bolo pozorované zvýšené riziko arteriálnych a venózných trombotických a tromboembolických príhod, vrátane infarktu myokardu, mozgovej príhody, prechodných ischemických atakov, venózneho trombózy a pľúcnej embólie, ktoré sú podrobnejšie popísané v časti 4.4.

Nádory

Frekvencia diagnostikovania rakoviny prsníka je medzi užívateľkami COC veľmi mierne zvýšená. Pretože rakovina prsníka je zriedkavá u žien mladších ako 40 rokov, ďalšie riziko je malé v porovnaní s celkovým rizikom vzniku rakoviny prsníka. Príčinná súvislosť s užívaním COC nie je známa.

Nádory pečene (benígne a malígne)

Iné stavy

- Ženy s hypertriacylglycerolémiou (zvýšené riziko pankreatitídy počas užívania COC)
- Hypertenzia
- Výskyt alebo zhoršenie stavov, pre ktoré súvislosť s užívaním COC nie je presvedčivá: žltacka a / alebo svrbenie spojené s cholestázou, tvorbou žltých kameňov, porfýria, systémový lupus erythematosus, hemolyticko-uremický syndróm, Sydenhamova chorea, tehotenský herpes, strata sluchu spojená s otosklerózou
- Porucha funkcie pečene
- Zmena glukózovej tolerancie alebo vplyv na periférnu inzulínovú rezistenciu
- Crohnova choroba, ulcerózna kolitída
- Chloazma.

Interakcie

Medzimenštruačné krvácanie a/alebo zlyhanie antikoncepcnej ochrany môže byť následkom interakcie iných liečiv (induktory enzýmov) s hormonálnou antikoncepciou (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 správy o závažných škodlivých účinkoch z predávkovania. Môžu sa vyskytnúť nasledujúce príznaky: nevoľnosť, zvracanie a vaginálne krvácanie. Krvácanie z vysadenia sa môže vyskytnúť aj u mladých dievčat, ktoré ešte nemajú menštruáciu a náhodne užili tento liek. Neexistujú žiadne antidotá a ďalšia liečba by mala byť symptomatická.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: pohlavné hormóny a modulátory genitálneho systému, gestagény a estrogény, fixné kombinácie, kód ATC: G03AA16.

Antikoncepčný účinok kombinovaných perorálnych kontraceptív (COC) je založený na kombinovanej interakcii rôznych faktorov, kde je najdôležitejšia inhibícia ovulácie a zmeny vo vaginálnej sekrécii. Okrem ochrany pred otehotnením poskytujú COC ďalšie výhody, ktoré môžu byť okrem negatívnych vlastností (pozri časti 4.4. a 4.8) užitočné aj pri rozhodovaní, či zvoliť túto metódu antikoncepcie. Cyklus je pravidelnejší, menštruácia je často menej bolestivá a krvácanie slabšie. To môže znížiť výskyt nedostatku železa.

Progestagénová zložka lieku Dienorette, dienogest, je silný progestagén a považuje sa za jediný derivát nortestosterónu s antiandrogénnou aktivitou. Dôkazy o tejto antiandrogénnej aktivite sa preukázali v klinickom skúšaní s pacientmi trpiacimi zápalovým akné vulgaris.

Dienogest tiež vykazuje priaznivý lipidový profil so zvýšením HDL zložky.

Okrem toho sa preukázalo zníženie rizika rakoviny endometria a vaječníkov. Okrem toho vysoké dávky COC (0,05 mg etinylestradiolu) znižujú výskyt ovariálnych cýst, zápalových ochorení panvy, benígnych ochorení prsníka a mimomaternicových tehotenstiev. Či to platí pre nízke dávky COC, sa zatiaľ nepotvrdilo.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Etinylestradiol

Absorpcia

Perorálne podávaný etinylestradiol sa rýchlo a úplne absorbuje. Po užití Dienorette sa maximálna hladina liečiva v sére (asi 67 pg/ml) dosiahne do 1,5 až 4 hodín. Po absorpcii a prvom prechode pečeňou (*first-pass-effect*) je etinylestradiol metabolizovaný z veľkej časti, preto je priemerná biologická dostupnosť asi 44 %.

Distribúcia

Etinylestradiol sa vysoko, ale vôbec nie špecificky, viaže na sérový albumín (približne 98 %) a zvyšuje hladinu globulínu viažuceho steroidy (SHBG) v sére. Etinylestradiol má zdanlivý distribučný objem okolo 2,8 – 8,6 l/kg.

Biotransformácia

Etinylestradiol je konjugovaný tak v stene tenkého čreva, ako aj v pečeni. Etinylestradiol je metabolizovaný aromatickou hydroxyláciou, vzniká však celý rad hydroxylovaných a metylovaných metabolitov. Tie sa vyskytujú voľne alebo konjugované s kyselinou glukurónovou a sírovou. Metabolický klírens je asi 2,3 – 7 ml/min/kg.

Eliminácia

Hladiny etinylestradiolu v sére sa znižujú v dvoch fázach charakterizovaných polčasom rozpadu s dĺžkou 1 hodina a 10 – 20 hodín. Nezmenené liečivo sa nevylučuje. Metabolity etinylestradiolu sa vylučujú močom a žľou v pomere 4:6 s polčasom asi 1 deň.

Farmakokinetický vzťah

Rovnovážny stav sa dosiahne v druhej polovici liečebného cyklu, keď sú sérové hladiny približne dvojnásobne vyššie ako v porovnaní s jednorazovou dávkou.

Dienogest

Absorpcia

Perorálne podávaný dienogest sa rýchlo a takmer úplne absorbuje. Maximálne sérové hladiny liečiva 51 ng / ml sa dosiahnu za 2,5 hodiny po jednorazovom užití tablety. V kombinácii s etinylestradiolom sa zistila absolútna biologická dostupnosť približne 96%.

Distribúcia

Dienogest sa viaže na sérový albumín, ale neviaže sa na globulín viažuci steroidy (SHBG) ani na globulín viažuci kortikosteroidy (CBG). Asi 10% z celkovej koncentrácie liečiva v sére je prítomných ako voľný steroid, z čoho 90% sa nešpecificky viaže na albumín. Zvýšenie SHBG vyvolané etinylestradiolom neovplyvňuje väzbu dienogestu na sérové bielkoviny. Dienogest má zdanlivý distribučný objem okolo 37 – 45 l.

Biotransformácia

Dienogest sa metabolizuje hlavne hydroxyláciou a konjugáciou s tvorbou endokrinologicky prevažne neaktívnych metabolitov. Tieto metabolity sú z plazmy rýchlo eliminované, takže okrem nezmeneného dienogestu nie je možné v ľudskej plazme detekovať žiadne významné množstvo metabolitov. Po jednotlivé dávke je celkový klírens (Cl/F) 3,6 l/hod.

Eliminácia

Dienogest má polčas rozpadu 8,5 až 10,8 hodín. Len nepatrné množstvo dienogestu sa vylučuje obličkami v nezmenenej forme. Metabolity dienogestu sa vylučujú močom a žľou v pomere 3: 1. Eliminačný polčas metabolitov je 14,4 hodiny.

Farmakokinetický vzťah

Farmakokinetika dienogestu nie je ovplyvnená hladinami SHBG. Po dennom príjme sa hladiny liečiva v sére zvyšujú asi 1,5-násobne a rovnovážny stav sa dosahuje po približne 4 denných dávkach.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje na základe obvyklých štúdií toxicity po opakovanom podaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu a reprodukčnej toxicity nepreukázali žiadne špecifické riziko pre ľudí. Malo by sa však vziať do úvahy, že pohlavné steroidy môžu podporovať rast určitých tkanív a nádorov závislých od hormónov.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

monohydrát laktózy
stearát horečnatý
kukuričný škrob
povidón 30
mastenec

Filmový obal

Obalová sústava Opaglos 2 bezfarebná:
sodná soľ kroskarmelózy
glukóza
maltodextrín
dihydrát citrónanu sodného
sójový lecitín

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

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

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Exeltis Slovakia s.r.o.
Prievozská 4D
82109 Bratislava
Slovensko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

17/0328/09-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE / PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 23. septembra 2009

Dátum posledného predĺženia registrácie: 30. novembra 2010

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

01/2023