

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Dienille 2 mg/0,03 mg potahované tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje dienogestum 2 mg a ethinylestradiolum 0,03 mg.

Pomocné látky se známým účinkem: monohydrát laktózy (54,6 mg), glukóza (0,085 mg) a sójový lecithin (0,031 mg)

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

Bílá nebo téměř bílá kulatá bikonvexní potahovaná tableta

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

- Perorální antikoncepce
- Léčba středně závažné formy akné, pokud selhala odpovídající lokální léčba, nebo léčba perorálně podávanými antibiotiky u žen, které si zvolily užívání perorální antikoncepce

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

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

Potahované tablety se užívají v pořadí vytištěném na blistru denně ve stejnou dobu (je-li třeba, zapíjejí se tekutinou). Během 21 po sobě následujících dnů se užívá jedna tableta denně. Užívání z nového blistru začíná po sedmidenním intervalu bez užívání tablet, během kterého dojde ke krvácení z vysazení. Toto krvácení se obvykle objeví za 2 - 3 dny po užití poslední tablety a nemusí být ukončeno před zahájením užívání z dalšího blistru.

Ke zjevnému zlepšení akné obvykle dochází po nejméně třech měsících léčby; po šesti měsících léčby; po šesti měsících léčby byla uváděna další úprava stavu. Za 3-6 měsíců od zahájení léčby je třeba ženy vyšetřit. Vyšetření je pak nutné v pravidelných intervalech opakovat, aby se ověřilo, zda je pokračování léčby stále potřebné.

## Způsob podání

Perorální podání.

### Jak zahájit užívání přípravku Dienille

*Nepředcházelo-li užívání hormonální antikoncepce (v předchozím měsíci)*

Užívání tablet se zahájí první den menstruačního cyklu ženy (první den menstruace se počítá jako Den 1).

*Změna z kombinované antikoncepce (kombinovaná hormonální antikoncepce, vaginální kroužek, transdermální náplast)*

Žena by měla zahájit užívání přípravku Dienille v den následující po obvyklém intervalu bez užívání tablet nebo po užívání placebo tablet předchozí CHC nebo v den poslední aktivní tablety této CHC. V případě vaginálního kroužku nebo transdermální náplasti by měla žena zahájit užívání přípravku Dienille nejlépe v den odstranění těchto druhů antikoncepce, nejpozději však v den, kdy měl být aplikován další kroužek nebo náplast.

*Přechod z kontracepční metody obsahující pouze progestagen (minipilulka, injekce, implantát) nebo z nitroděložního systému uvolňujícího progestagen (IUS)*

Žena může být převedena z minipilulky kdykoliv na kombinovanou hormonální antikoncepci. Z implantátu nebo z IUS v den jeho vyjmutí, z injekcí v den, kdy by měla být aplikována další injekce. Ve všech těchto případech je však třeba doporučit, aby během prvních 7 dnů užívání tablet byla navíc užívána bariérovou metodu kontracepce.

*Užívání po potratu v prvním trimestru*

Přípravek může být užit okamžitě, nejsou nutná žádná další kontracepční opatření.

*Užívání po porodu nebo po potratu ve druhém trimestru*

Přípravek může být začít užíván 21 až 28 dnů po porodu nebo potratu v druhém trimestru. Pokud je užívání zahájeno později, je nutné během prvních 7 dnů užívání tablet použít navíc bariérovou metodu kontracepce. Pokud však již předtím došlo k pohlavnímu styku, je třeba před zahájením užívání potahovaných tablet vyloučit těhotenství nebo musí žena vyčkat na první menstruační krvácení.

### Rady v případě vynechání tablet

pokud se užití tablety zpozdí o **méně než 12 hodin**, nejsou nutná další antikoncepční opatření. Přípravek by měl být užit co nejdříve a následující tablety by měly být užity v obvyklou dobu.

Je-li užití tablety opožděno o **více než 12 hodin**, může být antikoncepční ochrana narušena. V takovém případě musí být dodržena následující pravidla:

- 1) Užívání tablet nesmí být přerušeno na dobu delší než 7 dnů.
- 2) K dosažení odpovídající suprese hypothalamo-hypofyzo-ovariální osy je třeba 7 dnů nepřerušného užívání tablet.

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

#### *První týden*

Pacientka by měla užit poslední vynechanou tabletu, i kdyby to znamenalo užití dvou tablet současně. Poté pokračuje v užívání tablet v obvyklou dobu. Navíc je třeba používat v následujících 7 dnech bariérovou metodu kontracepce jako např. kondom. Jestliže však již v předcházejících 7 dnech došlo k sexuálnímu styku, těhotenství nelze vyloučit. Čím více tablet bylo vynecháno a čím blíže byly tyto tablety k pravidelnému intervalu bez užívání, tím větší je riziko otěhotnění.

#### *Druhý týden*

Pacientka by měla užít poslední vynechanou tabletu, kdyby to znamenalo užití dvou tablet současně. Poté pokračuje v užívání tablet v obvyklou dobu. Pokud žena během předchozích 7 dnů užívala tablety pravidelně, nejsou další kontracepční opatření nutná. Není-li tomu tak, nebo vynechala-li žena více než 1 tabletu, je třeba během následujících 7 dnů použít další kontracepční opatření.

#### *Třetí týden*

Vzhledem k nadcházejícímu intervalu bez užívání tablet je velké nebezpečí snížení spolehlivosti kontracepce. Přesto však upravením schématu užívání lze určitou úroveň kontracepční ochrany zajistit. Bude-li se pacientka řídit některým z následujících dvou možných postupů, není třeba používat další kontracepční opatření za předpokladu, že po dobu 7 dnů předcházejících vynechání první tablety užila všechny tablety správně. Není-li tomu tak, žena musí zvolit první z následujících dvou možností a použít navíc další kontracepční opatření po dobu 7 dnů.

1. Pacientka musí užít poslední vynechanou tabletu okamžitě, jakmile si chybu uvědomí, i kdyby to znamenalo užití dvou tablet současně. Poté pokračuje v užívání tablet v obvyklou dobu. Užívání z následujícího blistru pak zahájí okamžitě po využití předchozího, tzn. mezi blistry není žádná přestávka. Krvácení z vysazení se pravděpodobně dostaví až po využití druhého blistru, ale během užívání tablet může dojít ke špinění nebo krvácení z průniku.

2. Druhou možností je, že pacientka přeruší užívání tablet ze stávajícího blistru. Tím vznikne interval 7 dnů bez užívání tablet včetně dnů, kdy byly tablety vynechány, a následuje užívání z dalšího blistru.

Pokud žena ze současného blistru zapomene užít několik tablet a během období bez užívání tablet se nedostaví krvácení z vysazení, nelze vyloučit možnost těhotenství.

#### **Gastrointestinální podráždění**

Dojde-li během 3 - 4 hodin po užití tablety ke zvracení nebo průjmu, nemusí dojít ke správné absorpci tablety. V takovém případě by měla být potahovaná tableta užita co nejdříve. Pokud uplyne více než 12 hodin, měla by pacientka postupovat podle doporučení při vynechání tablety uvedených v bodu 4.2. Jestliže pacientka nechce přerušit pořádek užívání ze současného blistru, musí užít zvláštní tabletu z jiného (náhradního) blistru.

#### **Odložení nebo úprava času menstruačního krvácení**

Přeje-li si žena oddálit krvácení, musí pokračovat v užívání tablet z dalšího blistru Dienille bez obvyklé přestávky. Během užívání tablet z druhého blistru může žena pozorovat krvácení z průniku nebo špinění. Po sedmidenním intervalu bez užívání tablet pak žena opět pokračuje v pravidelném užívání přípravku Dienille.

Přeje-li si žena přesunout periodu na jiný den v týdnu, lze zkrátit nastávající interval bez užívání tablet. Čím kratší však bude interval bez užívání tablet, tím větší je riziko, že ke krvácení z průniku nebo špinění dojde během užívání z druhého blistru. (Podobá se to případu, kdy je odložen čas menstruačního cyklu).

### **4.3 Kontraindikace**

Kombinovaná hormonální kontraceptiva (CHC) nelze užívat, je-li u pacientky diagnostikován některý z dále uvedených stavů. Pokud se některý z těchto stavů objeví poprvé v průběhu užívání kombinovaného kontraceptiva, užívání přípravku je třeba okamžitě ukončit.

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

- Přítomnost nebo riziko žilního tromboembolismu (VTE)

- žilní tromboembolismus - současný žilní tromboembolismus (léčený pomocí antikoagulancií) nebo anamnéza VTE (např. hluboká žilní trombóza [DVT] nebo plicní embolie [PE])
- známá dědičná nebo získaná predispozice pro žilní tromboembolismus, jako je rezistence na APC (včetně faktoru V Leiden), deficit antitrombinu III, deficit proteinu C, deficit proteinu S
- velký chirurgický zákrok s déletrvající imobilizací (viz bod 4.4)
- vysoké riziko žilního tromboembolismu v důsledku přítomnosti více rizikových faktorů (viz bod 4.4);
- Přítomnost nebo riziko arteriálního tromboembolismu (ATE)
  - arteriální tromboembolismus - současný arteriální tromboembolismus, anamnéza arteriálního tromboembolismu (např. infarkt myokardu) nebo prodromální stav (např. angina pectoris);
  - cerebrovaskulární onemocnění - současná cévní mozková příhoda, anamnéza cévní mozkové příhody nebo prodromálního stavu (např. tranzitorní ischemická ataka, TIA);
  - známá hereditární nebo získaná predispozice k arteriálnímu tromboembolismu, jako je hyperhomocysteinémie a antifosfolipidové protilátky (antikardiolipinové protilátky, lupus antikoagulans);
  - anamnéza migrény s fokálními neurologickými příznaky;
  - vysoké riziko arteriálního tromboembolismu v důsledku vícečetných rizikových faktorů (viz bod 4.4) nebo přítomnosti jednoho závažného rizikového faktoru, jako je:
    - diabetes mellitus s cévními příznaky;
    - závažná hypertenze;
    - závažná dyslipoproteinémie.
- hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1;
- aktivní závažné onemocnění jater nebo pozitivní anamnéza pacientky v případě, že ještě nedošlo k úpravě jaterních testů;
- aktivní jaterní nádor (benigní i maligní) nebo pozitivní anamnéze pacientky;
- diagnostikovaný steroid-dependentní nádory (nádor pohlavních orgánů nebo prsů) nebo podezření na ně;
- vaginální krvácení neznámého původu;
- pankreatitida nebo její přítomnost v anamnéze, je-li/ byla-li spojena s vážnou hypertriglyceridémií;
- závažná renální insuficience nebo akutní renální selhání;
- užívání přípravku Dienille je kontraindikováno při současném užívání léčivých přípravků obsahujících ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir (viz body 4.4 a 4.5).

#### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

##### Upozornění

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

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

##### Riziko žilního tromboembolismu (VTE)

Užívání jakékoli kombinované hormonální antikoncepce (CHC) zvyšuje riziko žilního tromboembolismu (VTE) ve srovnání s jejím neužíváním. **Přípravky, které obsahují levonorgestrel, norgestimát nebo norethisteron jsou spojovány s nejnižším rizikem VTE. Není zatím známo, jaká jsou rizika přípravku Dienille v porovnání s těmito přípravky s nižším rizikem. Rozhodnutí používat jakýkoli přípravek jiný**

než ten, který má nejnižší riziko VTE, by mělo být učiněno po diskusi se ženou, aby se zajistilo, že rozumí riziku VTE u přípravků kombinované hormonální antikoncepce, rozumí, jak její současné rizikové faktory toto riziko ovlivňují a že riziko VTE je nejvyšší v prvním roce užívání léku. Existují také některé důkazy, že riziko je zvýšené, když je CHC opětovně zahájena po pauze v užívání trvající 4 týdny nebo déle.

Vzhledem k možnosti závažného poškození zdraví (viz bod 4.8) je nutné, aby při přetrvávání rizikových faktorů (jako jsou křečové žíly, pokročilé stádium flebitidy a trombózy, přítomnost srdečního onemocnění, obezita, porucha srážlivosti krve) bylo užívání kombinované hormonální antikoncepce pečlivě zváženo. Až poté lze začít s užíváním přípravku Dienille.

U žen, které neužívají CHC a nejsou těhotné, se asi u 2 z 10 000 vyvine VTE v průběhu jednoho roku. U každé jednotlivé ženy však může být riziko daleko vyšší v závislosti na jejích základních rizikových faktorech (viz níže).

Epidemiologické studie u žen, které používají nízkou dávku kombinované hormonální antikoncepce (< 50 µg ethinylestradiolu) ukázaly, že z 10 000 žen se přibližně u 6 až 12 vyvine VTE během jednoho roku.

Odhaduje se, že z 10 000 žen, které používají CHC obsahující levonorgestrel se asi u 6<sup>1</sup> vyvine VTE během jednoho roku.

Omezené epidemiologické údaje naznačují, že riziko VTE u CHC obsahující dienogest může být podobné riziku u CHC obsahující levonorgestrel.

Tento počet VTE za rok je menší než počet očekávaný u žen během těhotenství nebo po porodu.

VTE může být fatální v 1-2 % případů.

<sup>1</sup> Střední bod rozmezí 5-7 na 10 000 WY (žen-roků) na základě relativního rizika pro CHC obsahující levonorgestrel oproti jejímu nepoužívání přibližně 2,3 až 3,6

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

### **Rizikové faktory VTE**

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

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

**Tabulka: Rizikové faktory VTE**

Rizikový faktor	Poznámka
Obezita (index tělesné hmotnosti nad 30 kg/m <sup>2</sup> )	Při zvýšení BMI se významně zvyšuje riziko. Zvláště důležité je zvážit, zda jsou také přítomny další rizikové faktory.
Prodloužená imobilizace, velký chirurgický zákrok, jakýkoli chirurgický zákrok na nohách a pánvi, neurochirurgický zákrok nebo větší trauma.	V těchto situacích je doporučeno ukončit používání/užívání náplasti/pilulky/kroužku (v případě plánovaného chirurgického výkonu minimálně 4 týdny předem) a nezahajovat užívání/používání do dvou týdnů po kompletní remobilizaci. Měla by se použít další antikoncepční metoda pro zabránění nechtěnému těhotenství.
Poznámka: dočasná imobilizace,	

včetně cestování letadlem > 4 hodiny může být také rizikovým faktorem VTE, zvláště u žen s dalšími rizikovými faktory	Antitrombotická léčba by měla být zvážena, pokud přípravek Dienille nebyl předem vysazen.
Pozitivní rodinná anamnéza (žilní tromboembolismus kdykoli u sourozence nebo rodiče, zvláště v relativně nízkém věku např. do 50 let věku).	Pokud je suspektní hereditární predispozice, měla by být žena před rozhodnutím o používání jakékoli CHC odeslána k odborníkovi na konzultaci
Další onemocnění související s VTE	Zhoubné onemocnění, systémový lupus erytematodes, hemolyticko-uremický syndrom, chronické zánětlivé onemocnění střev (Crohnova choroba nebo ulcerózní kolitida) a srpkovitá anémie
Vyšší věk	Zvláště nad 35 let

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

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

#### **Příznaky VTE (hluboká žilní trombóza a plicní embolie)**

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

Příznaky hluboké žilní trombózy (DVT) mohou zahrnovat:

- jednostranný otok nohy a/nebo chodidla nebo podél žíly v noze;
- bolest nebo citlivost v noze, která může být pociťována pouze vstoje nebo při chůzi;
- zvýšenou teplotu postižené nohy, zarudnutí nebo změnu barvy kůže nohy.

Příznaky plicní embolie (PE) mohou zahrnovat:

- náhlý nástup nevysvětlitelné dušnosti nebo rychlého dýchání;
- náhlý kašel, který může být spojený s hemoptýzou;
- ostrou bolest na hrudi;
- těžké točení hlavy nebo závrať způsobené světlem;
- rychlý nebo nepravidelný srdeční tep.

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

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

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

#### **Riziko arteriálního tromboembolismu (ATE)**

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

#### **Rizikové faktory ATE**

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

**Tabulka: Rizikové faktory ATE**

Rizikový faktor	Poznámka
Vyšší věk	Zvláště nad 35 let
Kouření	Ženě by mělo být doporučeno, aby nekouřila, pokud chce používat CHC. Ženám ve věku nad 35 let, které dále kouří, by mělo být důrazně doporučeno, aby používaly jinou metodu antikoncepce.
Hypertenze	
Obezita (index tělesné hmotnosti nad 30 kg/m <sup>2</sup> )	Při zvýšení BMI se významně zvyšuje riziko. Zvláště důležité u žen s dalšími rizikovými faktory
Pozitivní rodinná anamnéza (arteriální tromboembolismus kdykoli u sourozence nebo rodiče, zvláště v relativně nízkém věku např. do 50 let věku).	Pokud je suspektní hereditární predispozice, měla by být žena odeslána k odborníkovi na konzultaci před rozhodnutím o používání jakékoli CHC
Migréna	Zvýšení frekvence nebo závažnosti migrény během používání CHC (což může být prodromální známka cévní mozkové příhody) může být důvodem okamžitého ukončení léčby
Další onemocnění související s nežádoucími cévními příhodami	Diabetes mellitus, hyperhomocysteinémie, chlopenní srdeční vada a fibrilace síní, dyslipoproteinémie a systémový lupus erythematoses.

**Příznaky ATE**

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

Příznaky cévní mozkové příhody mohou zahrnovat:

- náhlou necitlivost nebo slabost obličeje, paže nebo nohy, zvláště na jedné straně těla;
- náhlé potíže s chůzí, závratě, ztrátu rovnováhy nebo koordinace;
- náhlou zmatenost, problémy s řečí nebo porozuměním;
- náhlé potíže se zrakem na jednom nebo obou očích;
- náhlou, závažnou nebo prodlouženou bolest hlavy neznámé příčiny;
- ztrátu vědomí nebo omdlení s nebo bez záchvatu.

Dočasné příznaky naznačují, že se jedná o tranzitorní ischemickou ataku (TIA).

Příznaky infarktu myokardu (IM) mohou zahrnovat:

- bolest, nepříjemný pocit, tlak, těžkost, pocit stlačení nebo plnosti na hrudi, v paži nebo pod hrudní kostí;
- nepříjemný pocit vyzařující do zad, čelisti, hrdla, paže, žaludku;
- pocit plnosti, poruchu trávení nebo dušení;
- pocení, nauzeu, zvracení nebo závratě;
- extrémní slabost, úzkost nebo dušnost;
- rychlý nebo nepravidelný srdeční tep.

**Rakovina**

V některých studiích bylo zjištěno zvýšené riziko karcinomu děložního hrdla u pacientek dlouhodobě užívajících kombinovanou hormonální antikoncepci. Dosud však stále pokračují spory o tom, do jaké míry lze tento výsledek vztahovat k dalším faktorům (jako je sexuální chování, výskyt HVP infekce apod.).

Meta-analýza z 54 epidemiologických studií hovoří o lehce zvýšeném relativním riziku (RR = 1,24) diagnózy karcinomu prsu u žen, které právě užívají kombinovanou hormonální antikoncepci. Toto

zvýšené riziko postupně klesá během 10 let po ukončení užívání kombinované hormonální antikoncepce. Další informace viz bod 4.8.

Karcinom prsu patří mezi hormonálně dependentní tumory. Některé stavy, jako je časná menarché, pozdní menopauza (po 52. roce), bezdětnost, anovulační cykly apod. jsou již dlouho uznávány jako rizikové faktory při vývoji karcinomu prsu. Tyto rizikové faktory zvyšují možnost hormonálních efektů v patogenezi karcinomu prsu. Hormonální receptory hrají klíčovou roli v nádorové biologii karcinomu prsu. Některé z nich indukují růstové faktory, jako je transformovaný růstový faktor alfa (TGF-alfa).

Estrogeny a gestageny ovlivňují proliferaci nádorových buněk prsu. To je mimo jiné biologickým základem pro farmaceutickou léčbu postmenopauzálního receptor pozitivního karcinomu prsu.

Některé epidemiologické studie zkoumající souvislost mezi užíváním kombinované hormonální antikoncepce a karcinomem prsu zjistily, že vývoj karcinomu prsu u žen středního věku se vztahuje k časnému zahájení a dlouhodobému užívání kombinované hormonální antikoncepce. Jedná se však pouze o jeden z mnoha dalších faktorů.

V ojedinělých případech byly u uživatelů perorální antikoncepce diagnostikovány benigní jaterní tumory a ještě vzácněji maligní jaterní tumory. Vzácně byly tyto tumory příčinou život ohrožujícího nitrobřišního krvácení. Objeví-li se silná bolest v nadbřišku, zvětšení jater nebo známky nitrobřišního krvácení u ženy užívající CHC, je třeba v diferenciální diagnóze vzít v úvahu možnost hepatálního tumoru.

#### **Zvýšení hladiny ALT**

Během klinických studií u pacientek léčených pro virovou hepatitidu C (HCV) léčivými přípravky obsahujícími ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir s ribavirinem nebo bez ribavirinu, došlo k zvýšení aminotransferázy (ALT) na více než pětinasobek horní hranice normálních hodnot (ULN) výrazně častěji u žen, které užívaly přípravky obsahující ethinylestradiol, jako jsou kombinovaná hormonální kontraceptiva (CHC) (viz body 4.3 a 4.5).

#### **Ostatní stavy**

U žen, které trpí hypertriglyceridemií, nebo které mají toto onemocnění v rodinné anamnéze, může být v průběhu užívání kombinovaných hormonálních kontraceptiv zvýšené riziko pankreatitidy.

Přestože bylo u mnoha žen užívajících kombinovanou hormonální antikoncepci zaznamenáno lehké zvýšení krevního tlaku, klinicky významný vzestup je vzácný. Pokud se však v průběhu užívání kombinované hormonální antikoncepce rozvine klinicky signifikantní hypertenze, je lépe, když v rámci opatrnosti lékař kombinované hormonální kontraceptivum vysadí a léčí hypertenzi. Uzná-li lékař za vhodné, lze kombinovanou hormonální antikoncepci opět nasadit, pokud je antihypertenzní terapií dosaženo normálních hodnot krevního tlaku.

Jestliže užívání CHC již předcházelo zvýšený krevní tlak a konstantní vysoké hodnoty tlaku nebo signifikantní zvýšení tlaku adekvátně nereagují na antihypertenzivní léčbu, musí být užívání CHC zastaveno.

Kde je vhodné, může být užívání CHC znovu zahájeno, jestliže normálních hodnot krevního tlaku může být dosaženo antihypertenzivní léčbou.

Přestože nebyl prokázán kauzální vztah, následující choroby a stavy se mohou zhoršovat užíváním kombinované hormonální antikoncepce nebo těhotenstvím: cholestatická žloutenka a/nebo pruritus, žlučové kameny, porfyrie, systémový lupus erythematosus, hemolyticko-uremický syndrom, Sydenhamova chorea, herpes gestationis, porucha sluch způsobená otosklerózou ve středním uchu.

Při přítomnosti akutního nebo chronického onemocnění jater by mělo být užívání kombinované hormonální antikoncepce přerušeno až do té doby, dokud se nenormalizují jaterní testy.



Přerušeni užívání hormonální antikoncepce rovněž vyžaduje rozvoj těhotenské žloutenky, žloutenky v souvislosti s užíváním steroidů nebo rozvoj cholestatického pruritu.

Přestože kombinovaná hormonální kontraceptiva mohou narušit glukózovou toleranci a vyvolat zvýšenou potřebu inzulínu v periferních tkáních, není obvykle nutné u diabetiček užívajících kombinovanou hormonální antikoncepci měnit antidiabetickou léčbu. V každém případě však diabetičky užívající kombinovanou hormonální antikoncepci musí být pečlivě sledovány, a to zvláště při zahájení užívání přípravku.

Někdy se může objevit chloasma a to zvláště u žen, které mají v anamnéze chloasma gravidarum. Ženy, které mají dispozici ke vzniku chloasmat, by se měly během užívání CHC vyhnout slunění a expozici ultrafialovému záření.

U žen s dědičným angioedémem mohou exogenní estrogény indukovat nebo exacerbovat příznaky angioedému.

V souvislosti s užíváním CHC bylo hlášeno zhoršení endogenní deprese nebo epilepsie.

Užívání estrogenů u dívek může způsobit předčasné uzavření epifýz a snížení dospělé výšky.

Sloučeniny obsahující progestin mohou mít aldosteron antagonistické vlastnosti a mohou zásadně ovlivňovat hladinu draslíku.

#### **Lékařská vyšetření/konzultace**

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

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

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

Pravidelné hodnocení je také důležité z toho důvodu, že některé kontraindikace a rizikové faktory se mohou vyskytnout již během raného užívání CHC.

#### **Snížená účinnost**

Účinnost kombinované hormonální antikoncepce může být snížena za následujících okolností: jestliže pacientka neužívá tablety pravidelně, zvrací nebo trpí průjmem (viz bod 4.2) nebo dochází-li k interakci s jinými přípravky (viz bod 4.5).

#### **Změny v pravidelnosti krvácení**

Kombinovaná hormonální antikoncepce může způsobit nepravidelné krvácení (špinění nebo krvácení z průniku) a to především během prvních měsíců užívání. Proto je třeba vyšetřování nepravidelností v krvácení posunout do doby, kdy nastane hormonální rovnováha. To obvykle znamená tři cykly.

Pokud nepravidelné krvácení pokračuje nebo se objeví po období pravidelných cyklů, pak je třeba uvážit možnost nehormonální příčiny a provést odpovídající diagnostické kroky k vyloučení malignity nebo těhotenství. Může to indikovat diagnostickou kyretáž.

U některých žen nemusí dojít během intervalu bez užívání tablet ke krvácení z vysazení. Je-li CHC užíváno podle pokynů popsaných v bodu 4.2, je nepravděpodobné, že je žena těhotná. Pokud však CHC nebylo užíváno před prvním vynechaným krvácením pravidelně nebo nedošlo-li ke krvácení z vysazení dvakrát, je třeba před dalším užíváním CHC vyloučit těhotenství. Až poté lze začít s novým blistrem.

Metabolické interakce vedoucí ke zvýšenému clearance sexuálních steroidů mohou vyvolat krvácení z průniku nebo vést ke sníženému antikoncepční účinnosti (viz bod 4.5).

Rostlinné přípravky s obsahem třezalky tečkované (*hypericum perforatum*) by neměly být užívány současně s přípravkem Dienille, protože by mohlo dojít ke ztrátě antikoncepční účinnosti (viz bod 4.5).

#### Dienille

Tento výrobek obsahuje laktózu, glukózu a sojový lecithin. Pacientky se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, vrozeným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nebo jsou-li alergické na arašíd a sóju, by neměly tento přípravek používat.

#### Laboratorní testy

Používání steroidů může mít vliv na výsledky jistých laboratorních testů. Mezi ně patří: biochemické parametry jater, štítné žlázy, adrenální a renální funkce, plazmatické hladiny proteinů (jako je kortikosteroid vážící globuliny) a frakce lipidů/lipoproteinů, metabolismus sacharidů a parametry koagulace a fibrinolýzy. Tyto změny však zůstávají v rozsahu normálních hodnot.

#### 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Poznámka: aby byly zjištěny možné interakce, mají být prostudovány příbalové informace současně užívaných léků.

#### Účinky jiných léčivých přípravků na přípravek Dienille

Mohou se objevit interakce s léky, které indukují mikrozomální enzymy, což může mít za následek zvýšenou clearance pohlavních hormonů a může vést ke krvácení z průniku a/nebo k selhání kontracepce.

#### Postup

Enzymová indukce může být pozorována již po několika dnech léčby. Maximální enzymová indukce je obvykle pozorována během několika týdnů. Po přerušení léčby může enzymová indukce přetrvávat po dobu přibližně 4 týdnů.

#### Krátkodobá léčba

Ženy léčené léčivými látkami indukujícími enzymy by měly dočasně používat navíc k COC bariérovou metodu kontracepce nebo jiný způsob kontracepce. Po celou dobu léčby souběžně podávaným přípravkem a následujících 28 dnů po ukončení léčby musí být používána bariérová metoda kontracepce.

Pokud léčba zasáhne do období ukončení užívání tablet COC ze stávajícího blistru, pak má užívání tablet z dalšího blistru COC začít ihned po předchozím bez obvyklého intervalu bez užívání tablet.

#### Dlouhodobá léčba

Pokud je žena na dlouhodobé léčbě léčivými látkami indukujícími enzymy, doporučuje se používat jinou spolehlivou nehormonální metodu kontracepce.

Následující interakce byly popsány v literatuře.

*Látky, které zvyšují clearance COC (snižující účinky COC enzymovou indukcí), např.:*

Barbituráty, bosentan, karbamazepin, fenytoin, primidon, rifampicin a léky na HIV ritonavir, nevirapin a efavirenz a pravděpodobně také felbamát, griseofulvin, oxkarbazepin, topiramát a přípravky obsahující třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*).

*Látky s variabilními účinky na clearance COC*

Při současném užívání s COC, mnoho kombinací inhibitorů HIV proteázy a nenukleosidových inhibitorů reverzní transkriptázy, včetně kombinací s HCV inhibitory může zvyšovat nebo snižovat plazmatické koncentrace estrogenu nebo progesteronu. V některých případech může být účinek těchto změn klinicky významný.

Proto je třeba prostudovat informace o přípravku k souběžné léčbě HIV/HCV, aby byly identifikovány potenciální lékové interakce a příslušná doporučení. V případě jakýchkoliv pochybností by navíc ženy léčené inhibitory proteázy nebo nenukleosidovými inhibitory reverzní transkriptázy měly používat bariérovou metodu kontracepce.

#### Farmakodynamické interakce

Současné podávání s léčivými přípravky obsahujícími ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir s ribavirinem nebo bez ribavirinu může zvýšit riziko zvýšení hladiny ALT (viz body 4.3 a 4.4). Proto je třeba užívatelky přípravku Dienille před zahájením léčby tímto kombinovaným léčebným režimem převést na alternativní antikoncepční metodu (např. antikoncepci obsahující jen progestagen nebo nehormonální metody antikoncepce). Přípravek Dienille je možné znovu začít užívat 2 týdny po ukončení léčby tímto kombinovaným léčebným režimem.

*Látky snižující clearance COC (enzymové induktory):*

Klinická relevance potenciální interakce s enzymovými induktory zůstává neznámá.

Současné podávání silných inhibitorů CYP3A4 může vést ke zvýšení plazmatické koncentrace estrogenu nebo progesteronu, nebo obou.

Bylo prokázáno, že etorikoxib v dávce 60 až 120 mg/denně zvyšuje plazmatickou koncentraci ethinylestradiolu 1,4 – 1,6násobně, zejména, je-li zároveň podávána kombinovaná hormonální antikoncepce obsahující 0,035 mg ethinylestradiolu.

Účinky přípravku Dienille na jiné léčivé přípravky

COC může ovlivňovat metabolismus některých dalších léčivých látek. Podle toho mohou být plazmatické a tkáňové koncentrace buď zvýšeny (např. cyklosporin) nebo sníženy (např. lamotrigin).

Klinická data naznačují, že ethinylestradiol inhibuje clearance substrátů CYP1A2 vedoucí k mírnému (např. theofylin) nebo střednímu (např. tizanidin) zvýšení jejich plazmatické koncentrace.

Při studiích *in vitro* neinhiboval dienogest funkci systému enzymů cytochromu P450 v aplikované dávce, interakce s jinými léčivými látkami je proto nepravděpodobná.

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### Těhotenství

Přípravek Dienille není během těhotenství indikován.

Pokud během užívání perorální antikoncepce žena otěhotnění, měl by být přípravek okamžitě vysazen. Rozsáhlé epidemiologické studie však nezaznamenaly zvýšené riziko vrozených vad u dětí narozených ženám užívajícím kombinovanou hormonální antikoncepci před otěhotněním, ani teratogenní vliv kombinované hormonální antikoncepce, která byla užívána během rané fáze nerozpoznaného těhotenství. Tyto studie nebyly u přípravku Dienille provedeny.

Protože jsou k dispozici pouze omezené údaje o užívání přípravku Dienille během těhotenství, jeho negativní účinky na těhotenství nebo plod a novorozence nelze určit. Nejsou k dispozici žádné epidemiologické údaje.

Studie na zvířatech odhalily reprodukční toxicitu během těhotenství a kojení (viz bod 5.3). Účinky u lidí jsou neznámé. Na základě dostupných studií nemá užívání kombinované hormonální antikoncepce během těhotenství teratogenní účinky.

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

### **Kojení**

Užívání kombinované hormonální antikoncepce během kojení může vést k redukcí objemu mléka a měnit jeho složení. Velmi malé množství léčivých látek a/nebo pomocných látek přechází do mateřského mléka a může mít účinky na novorozence. Kojící matky by neměly přípravek Dienille užívat.

## **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Nebyl pozorován žádný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

## **4.8 Nežádoucí účinky**

### Popis vybraných nežádoucích účinků

U žen užívajících CHC bylo pozorováno zvýšené riziko arteriálních a žilních trombotických a tromboembolických příhod, včetně infarktu myokardu, cévní mozkové příhody, tranzitorních ischemických atak, žilní trombózy a plicní embolie a je podrobněji popsáno v bodě 4.4.

V následující tabulce jsou nežádoucí účinky tablet dienogestu 2 mg / etinylestradiolu 0,03 mg uvedeny podle snižující se frekvence výskytu. Jedná se o frekvence výskytu nežádoucích účinků, které byly pozorovány během klinických studií s tabletami dienogest 2 mg / etinylestradiol 0,03 mg (celkem se jich účastnilo 3590 žen). Výskyt těchto nežádoucích může být přenesen na užívání přípravku Dienille. Všechny nežádoucí účinky byly pozorovány s frekvencí nižší než 1/10, žádný z nich tedy není označen jako „velmi častý“.

Následuje klasifikace používaná k určení frekvence vedlejších účinků:

Velmi časté ( $\geq 1/10$ )

Časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ )

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

Vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ )

Velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny během studií s tabletami dienogest 2 mg /etinylestradiol 0,03 mg - Dienille:

<b>Třída orgánových systémů</b>	<b>Frekvence nežádoucích účinků</b>
---------------------------------	-------------------------------------

	Časté	Méně časté	Vzácné
Poruchy nervového systému	bolest hlavy	migréna, křeč v nohách	
Psychiatrické poruchy		depresivní nálada, nervozita	anorexie, snížené libido, agresivní reakce, indiference
Poruchy oka		oftalmologické stížnosti	porucha zraku, konjunktivitida, netolerance kontaktních čoček
Poruchy ucha a labyrintu			nedoslýchavost
Srdeční poruchy		vysoký nebo nízký krevní tlak	tachykardie, srdeční problémy
Cévní poruchy		onemocnění žil	tromboflebitida, VTE nebo ATE/ plicní embolie, hematoma, cerebrovaskulární poruchy
Poruchy krve a lymfatického systému			anémie
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			sinusitida, astma, infekce horních cest dýchacích
Gastrointestinální poruchy	bolesti břicha	nevolnost, zvracení	průjem
Poruchy kůže a podkožní tkáň		akné, akné podobná dermatitida, exantém, ekzém, podrážděná pokožka, chloazma, ztráta vlasů	multiformní erytém, svědění
Endokrinní poruchy			hypertrichóza, virilismus
Poruchy ledvin a močových cest		záněty močových cest	
Poruchy reprodukčního systému a prsu	zvláštní citlivost nebo bolest v prsou	nepravidelné krvácení, absence krvácení z průniku, dysmenorhea, zvětšení prsou, vývoj ovariálních cyst, dyspareunie, vaginitida/ vulvovaginitida, změny ve vaginálním sekretu	hypomenorea, mastitida, fibrocystické prsní poruchy, sekrece prsou, leiomyom, endometritida, salpingitida
Infekce a infestace		vaginální kandidóza nebo jiné plísňové infekce	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		návaly horka, únava / slabost, indisponovanost, bolesti zad, změny tělesné hmotnosti, zvýšený apetit, otoky	alergické reakce, symptomy podobné chřipce

U žen, které používají kombinovanou hormonální antikoncepci, se mohou projevit následující nežádoucí účinky:

- venózní nebo arteriální tromboembolismus,
- hypertenze,
- nádory jater,
- vývoj nebo zhoršení poruch po užívání kombinované hormonální antikoncepce. Jedná se o poruchy jako Crohnova nemoc, ulcerózní kolitida, porfyrie, systémový lupus erythematosus, herpes gestationis, Sydenhamova chorea, hemolyticko-uremický syndrom, cholestatická žloutenka.
- chloazma.

U žen užívajících kombinovanou hormonální antikoncepci je lehce zvýšené riziko karcinomu prsu. Protože je však riziko rozvoje karcinomu prsu ve věku pod 40 let nízké, riziko rakoviny prsu je malé při porovnání s celkovým rizikem. Další informace viz body 4.3 a 4.4.

U žen s dědičným angioedémem mohou exogenní estrogeny indukovat nebo exacerbovat příznaky angioedému.

Další informace viz body 4.3 a 4.4.

#### *Interakce*

Interakce jiných léčivých látek (enzymových induktorů) s perorální antikoncepcí mohou vést ke krvácení z průniku a/nebo k selhání kontracepce (viz bod 4.5).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

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

## **4.9 Předávkování**

Akutní perorální toxicita dienogestu a etinylestradiolu je malá. Pokud bylo malým dítětem pozřeno jisté významné množství přípravku Dienille, pravděpodobnost vývoje toxických symptomů je malá. Předávkování může způsobit nevolnost, zvracení a u mladých dívek slabé vaginální krvácení. Není nutná žádná speciální léčba a další případná léčba by měla být pouze symptomatická.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

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

Přípravek Dienille je kombinovaná hormonální antikoncepce (CHC) s antiandrogenním účinkem. Jeho estrogenní složkou je ethinylestradiol a gestogenní složkou je dienogest.

Antikoncepční vlastnosti přípravku Dienille vycházejí z několika faktorů. Primárním mechanismem je inhibice ovulace a změna cervikálního hlenu.

Na základě rozsáhlého výzkumu byl stanoven neupravený Pearl index na hodnotu 0,14 a upravená hodnota je 0,09.

Antiandrogenní účinek kombinace ethinylestradiolu a dienogestu je mimo jiné založen, respektive jimi vyvolané redukce hladiny androgenního séra. V multicentrické studii zahrnující 1040 žen mezi 16 a 40 roky, s mírným až středně závažným akné papulopustuloza, byly tablety dienogest 2 mg / etinylestradiol 0,03 mg po 6 cyklech léčby vyhodnoceny ve snížení celkového počtu lézí a snížení počtu zánětlivých lézí jako noninferioritní vůči referenčnímu CHC obsahujícímu ethinylestradiol a norgestimát.

Dienogest je nortestosteronový derivát. *In vitro* se váže na progesteronové receptory s 10 až 30krát nižší afinitou v porovnání s ostatními syntetickými gestogeny. *In vivo* nemá dienogest žádné signifikantní androgenní, mineralokortikoidní nebo glukokortikoidní účinky.

Dienogest inhibuje ovulaci sám o sobě při denní dávce 1 mg.

Antikoncepce s vyšší dávkou ethinylestradiolu (např. 50 µg) nabízí významnou ochranu proti riziku rozvoje určitých jiných nádorů (ovariální a endometriální karcinomy). Není známo, zda mají kombinovaná hormonální kontraceptiva s nízkým obsahem také tyto účinky.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Ethinylestradiol

#### *Absorpce*

Perorálně podávaný ethinylestradiol se rychle a zcela absorbuje. Nejvyšší sérové koncentrace přípravku Dienille (asi 67 pg/ml) je dosaženo během 1,5 až 4 hodin. Během absorpce a během prvního průchodu játry je ethinylestradiol extenzivně metabolizován, což má za následek průměrnou perorální biologickou dostupnost okolo 44%.

#### *Distribuce*

Ethinylestradiolu je vysoce, ale nespecificky vázán na sérový albumin (přibližně 98%) a indukuje vzestup sérové koncentrace SHBG. Distribuční objem je uváděn kolem 2,8 – 8,6 l/kg.

#### *Biotransformace*

Ethinylestradiol podléhá presystémové konjugaci jak ve stěně tenkého střeva, tak v játrech. Ethinylestradiol je primárně metabolizován aromatickou hydroxylací, vzniká však velké množství různých hydroxylovaných a methylovaných metabolitů, které jsou přítomny jako volné metabolity nebo konjugované s kyselinou glukuronovou a sírovou. Metabolická clearance je uváděna 2,3 – 7 ml/min/kg.

Ethinylestradiol je *in vitro* reverzibilním inhibitorem CYP2C19, CYP1A1 a CYP1A2 a také inhibitorem mechanismu účinku CYP3A4/5, CYP2C8 a CYP2J2.

#### *Eliminace*

Hladiny ethinylestradiolu klesají ve dvou dispozičních fázích charakterizované poločasy okolo 1 hodiny a 10 – 20 hodin. Nezměněný ethinylestradiol není vylučován, jeho metabolity jsou vylučovány močí a žlučí v poměru 4 : 6. Poločas exkrece metabolitů je asi 1 den.

#### *Rovnovážný stav*

Rovnovážného stavu je dosaženo během druhé poloviny léčebného cyklu, kdy sérové hladiny léku jsou dvojnásobně vyšší ve srovnání s jednotlivou dávkou.

## Dienogest

### *Absorpce*

Po perorálním podání je dienogest rychle a téměř úplně absorbován. Maximální plazmatické koncentrace 51 ng/ml je dosaženo za 2,5 hod po podání jednotlivé dávky. Biologická dostupnost v kombinaci s ethinylestradiolem je asi 96%.

### *Distribuce*

Dienogest je vázán na sérový albumin a neváže se na transportní protein pro pohlavní hormony (SHBG) ani na transportní protein pro kortikosteroidy (CBG). Okolo 10 % celkové sérové koncentrace je přítomno jako volný steroid, 90 % je nespecificky vázáno na albumin. Ethinylestradiolem indukované zvýšení SHBG neovlivňuje vazbu dienogestu na sérové bílkoviny. Distribuční objem dienogestu se pohybuje mezi 37 a 45 l.

### *Biotransformace*

Dienogest je metabolizován hlavně pomocí hydroxylace. Nicméně konjugace také hraje důležitou roli při vytváření endokrinologicky neaktivních metabolitů. Tyto metabolity jsou z plazmy rychle eliminovány, takže vedle nezměněného dienogestu nelze v lidské plazmě detekovat žádné významné množství metabolitů. Celková clearance po podání jednotlivé dávky je 3,6 l/hod.

### *Eliminace*

Dienogest má poločas asi 8,5 až 10,8 hodin. Pouze zanedbatelné množství dienogestu je vylučováno ledvinami v nezměněné formě. Jeho metabolity jsou vylučovány močí a žlučí v poměru 3 : 1. Poločas vylučování metabolitů je 14,4 hodin.

Pouze nepatrné množství dienogestu je exkretováno přes ledviny v nezměněné formě. Po dávce 0,1 mg/kg byl poměr renální a fekální exkrece 3:1. Po perorální aplikaci je 86 % dávky eliminováno do 6 dnů. Velká část tohoto je vyloučena během prvních 24 hodin, a to zejména močí.

### *Rovnovážný stav*

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

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Během studií na zvířatech byly účinky ethinylestradiolu a dienogestu omezeny pouze na farmakologické vlastnosti aktivních složek.

Reprodukční toxikologické testy s dienogestem prokázaly typické gestogenní účinky: zvýšení abnormalit pre- a postimplantační fáze, prodloužení doby těhotenství, zvýšení úmrtnosti novorozeneých mláďat. Je-li zvířatům podávána vysoká dávka dienogestu v pozdní fázi těhotenství a kojení, lze sledovat narušenou plodnost potomků.

Ethinylestradiol je estrogenovou složkou v mnoha kombinovaných hormonálních antikoncepčních výrobcích. Ve vysokých dávkách byl embryotoxický a měl škodlivý účinek na diferenciaci urogenitálních orgánů.

Neexistují žádná předklinická data založená na konvenčních studiích toxicity, která by naznačovala, že opakované podání přípravku může být speciálním rizikovým faktorem pro genotoxicitu a karcinogenitu, s výjimkou faktů, které jsou obvykle vztaheny k použití kombinované hormonální antikoncepce, viz nahoře.



Mělo by však být stále pamatováno na to, že pohlavní steroidy mohou podporovat růst určitých hormon-dependentních tkání a tumorů.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Jádro tablety

monohydrát laktózy, magnesium-stearát, kukuřičný škrob, Povidon 40, mastek

#### Potahová vrstva

Potahová soustava Opaglos 2 bezbarvá: sodná sůl kroskarmelózy, glukóza, maltodextrin, dihydrát citronanu sodného, sójový lecithin

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

Tento výrobek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

PVC/PVDC/Al blistr, velikost balení: 21 a 3 x 21 potahovaných tablet

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Žádné zvláštní požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Exeltis Czech s.r.o.  
Želetavská 1449/9  
140 00 Praha 4 - Michle  
Česká republika

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

17/094/09-C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/ PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

28.01.2009/16.2.2011

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

11. 8. 2017