

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Lobreza 2 mg / 0,03 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

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

Pomocná látka se známým účinkem:

Jedna potahovaná tableta obsahuje 44,57 mg laktózy (ve formě monohydrátu laktózy).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Bílé kulaté bikonvexní potahované tablety. Tableta má tloušťku 2,4–2,8 mm a průměr 5,5–5,7 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

- Hormonální 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 tento léčivý přípravek má být provedeno po zvážení jednotlivých současných rizikových faktorů ženy, zvláště rizikových faktorů pro žilní tromboembolismus (VTE), a toho, jaké je riziko VTE pro dienogest/ethinylestradiol v porovnání s dalšími přípravky CHC (viz body 4.3 a 4.4).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Jak užívat přípravek Lobreza

Tablety se musí užívat podle níže popsaných pokynů jak pro hormonální antikoncepci, tak pro léčbu žen se středně závažnou formou akné. Aby byla zachována antikoncepční účinnost, je třeba dodržovat pokyny v bodě 4.2 „Postup při vynechání tablet“.

Užívá se jedna tableta denně po dobu 21 po sobě následujících dnů. Tabletě se musí užívat každý den přibližně ve stejnou dobu v pořadí vyznačeném na blistru, je-li třeba, s trochou tekutiny. Užívání z nového blistru začíná po 7denním intervalu bez užívání tablet, během něhož obvykle dochází ke krvácení z vysazení. To obvykle začíná za 2 – 3 dny po užití poslední tablety a nemusí skončit před zahájením užívání z dalšího blistru.

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

Jak zahájit užívání přípravku Lobreza

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

Užívání tablet se zahájí 1. den přirozeného menstruačního cyklu ženy (tzn. první den jejího menstruačního krvácení).

Pokud je užívání zahájeno mezi 2. - 5. dnem, má se použít navíc během prvních 7 dnů prvního cyklu bariérová metoda antikoncepce.

- Převedení z jiné kombinované hormonální antikoncepce (kombinovaného perorálního kontrceptiva - COC)

Žena má začít s léčbou nejlépe následující den po užití poslední aktivní tablety (poslední tablety obsahující léčivé látky) jejího předchozího COC, ale nejpozději v den následující po obvyklém intervalu bez užívání tablet nebo po období užívání placebo tablet předchozího COC.

- Převedení z vaginálního kroužku nebo transdermální náplasti

Žena má začít užívat tento přípravek nejlépe v den odstranění posledního vaginálního kroužku nebo poslední transdermální náplasti, ale nejpozději v době, kdy mělo dojít k jejich další aplikaci či zavedení.

- Přejít z antikoncepční metody obsahující pouze progestogen (minipilulka, injekce, implantát) nebo z nitroděložního systému uvolňujícího progestogen (IUS)

Žena může být převedena z minipilulky kdykoli (z implantátu nebo z IUS musí být provedeno v den jeho vyjmutí, z injekcí v den, kdy by měla být podána další injekce). Ve všech těchto případech je potřeba použít navíc bariérovou metodu antikoncepce po dobu prvních 7 dnů užívání tablet.

- Užívání po potratu v prvním trimestru

Žena může začít s užíváním tohoto přípravku okamžitě. Pokud tak učiní, nepotřebuje další antikoncepční opatření.

- Užívání po porodu nebo po potratu ve druhém trimestru

Ženě je třeba doporučit, aby zahájila užívání mezi 21. až 28. dnem po porodu nebo po potratu ve druhém trimestru. Pokud zahájí užívání později, je třeba doporučit, aby použila navíc bariérovou metodu antikoncepce po dobu prvních 7 dnů. Pokud však již předtím došlo k pohlavnímu styku, je třeba před skutečným zahájením užívání COC vyloučit těhotenství nebo musí žena vyčkat na první menstruační krvácení.

- Pokud žena (v předchozím měsíci) neužívala žádnou hormonální antikoncepci

Užívání tablet musí začít 1. den přirozeného cyklu ženy (tj. první den menstruačního krvácení). Pokud užívání začíná mezi 2. a 5. dnem, má být navíc během prvních 7 dnů užívání tablet použita nehormonální metoda antikoncepce (bariérové metody).

Kojící ženy viz bod 4.6.

Postup při vynechání tablet

Jestliže se užití tablety opozdí **o méně než 12 hodin** od obvyklého času užívání, musí žena užít tabletu okamžitě. Další tablety musí užít v obvyklou dobu. Antikoncepční ochrana není snížena

Je-li užití tablety opožděno **o více než 12 hodin**, antikoncepční ochrana již nemusí být plně zajištěna. Při vynechání tablet je pak potřeba se řídit dvěma základními pravidly:

1. Užívání tablet nesmí být nikdy přerušeno na dobu delší než 7 dnů.

2. K dosažení odpovídající suprese hypothalamo-hypofyzo-ovariální osy je třeba 7 dnů nepřerušeno užívání tablet.

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

1. týden

Uživatelka musí užít poslední vynechanou tabletu okamžitě, jakmile si vzpomene, 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 antikoncepce, jako např. kondom. Pokud došlo v předchozích 7 dnech k pohlavnímu styku, je třeba zvážit možnost otěhotnění. Čím více tablet bylo vynecháno a čím blíže byly tyto tablety k pravidelnému intervalu bez užívání, tím větší je riziko otěhotnění.

2. týden

Uživatelka musí užít poslední vynechanou tabletu okamžitě, jakmile si vzpomene, i kdyby to znamenalo užití dvou tablet současně. Poté pokračuje v užívání tablet v obvyklou dobu. Pokud žena užívala tablety pravidelně po dobu 7 dnů před první vynechanou tabletou, žádná zvláštní antikoncepční opatření nejsou nutná. Vynechala-li však žena více než 1 tabletu, je třeba doporučit zvláštní antikoncepční opatření po dobu 7 dnů.

3. týden

Vzhledem k bezprostředně nadcházejícímu 7dennímu intervalu bez užívání tablet, není možno zaručit plnou antikoncepční ochranu. Přesto však upravením schématu užívání lze předejít snížení antikoncepční ochrany. Bude-li se žena řídit některým z následujících dvou možných postupů, není třeba používat další antikoncepční 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 antikoncepční opatření po dobu 7 dnů.

1. Uživatelka musí užít poslední vynechanou tabletu okamžitě, jakmile si vzpomene, i kdyby to znamenalo užití dvou tablet současně. Poté pokračuje v užívání tablet v obvyklou dobu. Užívání z následujícího blistru pak zahájí okamžitě po spotřebování předchozího, tzn. mezi blistry není žádná přestávka. Krvácení z vysazení se pravděpodobně dostaví až po spotřebování druhého blistru, ale během užívání tablet může dojít ke špinění nebo krvácení z průniku.
2. Ženě lze také poradit, aby přerušila užívání tablet ze stávajícího blistru, čímž vznikne interval 7 dnů bez užívání tablet včetně dnů, kdy byly tablety vynechány. Poté následuje užívání z nového blistru.

Pokud žena zapomene užít tablety a následně se nedostaví krvácení z vysazení v prvním normálním intervalu bez užívání tablet, je třeba zvážit možnost otěhotnění.

Doporučení v případě gastrointestinálních obtíží

V případě závažných gastrointestinálních obtíží nemusí dojít k úplnému vstřebání léčivých látek z tablety a je potřeba dalších antikoncepčních opatření. Dojde-li během 3-4 hodin po užití tablety ke zvracení, je potřeba co nejdříve užít novou tabletu. Pokud uplynulo od užití více než 12 hodin, lze doporučit aplikaci postupu při vynechání tablety uvedený v bodě 4.2 „Postup při vynechání tablet“. Nechce-li žena měnit obvyklé schéma užívání tablet, musí užít náhradní tabletu(y) z jiného blistru.

Jak oddálit krvácení z vysazení

Přeje-li si žena oddálit krvácení, musí pokračovat v užívání tablet z dalšího blistru tohoto přípravku bez obvyklého intervalu bez užívání tablet. Tak lze pokračovat podle přání až do využívání druhého blistru. Během této doby může žena pozorovat krvácení z průniku nebo špinění. Po sedmidenním intervalu bez užívání tablet pak žena opět pokračuje v pravidelném užívání tohoto přípravku.

Přeje-li si žena přesunout periodu na jiný den v týdnu, než na který vychází ve stávajícím schématu užívání, lze jí doporučit, aby zkrátila nastávající interval bez užívání tablet o tolik dnů, o kolik si přeje. Čím kratší bude interval, tím větší je riziko, že nedojde ke krvácení z vysazení, ale že bude docházet během užívání z následujícího blistru ke krvácení z průniku a špinění (podobně jako při oddálení menstruace).

Doplňující informace pro zvláštní skupiny uživatelék

Pediatrická populace

Tento přípravek je indikován pouze po menarche.

Starší ženy

Neuplatňuje se. Tento přípravek není indikován po menopauze.

Porucha funkce jater

Tento přípravek je kontraindikován u žen s těžkou poruchou funkce jater (viz bod 4.3).

Porucha funkce ledvin

Tento přípravek nebyl hodnocen u žen s poruchou funkce ledvin. Dostupné údaje nenaznačují nutnost změny v používání u této populace žen.

Způsob podání

Perorální podání.

4.3 Kontraindikace

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

Jestliže se některý z těchto stavů objeví poprvé v průběhu užívání CHC, užívání přípravku je nutné okamžitě ukončit.

- 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 hyperhomocysteinemie 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 dyslipoproteinemie
- Pankreatitida nebo toto onemocnění v anamnéze, bylo-li spojené se závažnou hypertriacylglycerolemíí.
- Těžké jaterní onemocnění právě probíhající nebo v anamnéze až do navrácení hodnot jaterních funkcí k normálu.
- Existující jaterní tumory (benigní či maligní) nebo jejich výskyt v anamnéze.
- Známé malignity ovlivněné pohlavními steroidy (pohlavních orgánů nebo prsů) nebo podezření na ně.
- Vaginální krvácení s nediodagnostikovanou příčinou.
- Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Ethinylestradiol/dienogest je kontraindikován při současném užívání léčivých přípravků obsahujících ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir, léčivých přípravků obsahujících glekaprevir/pibrentasvir nebo sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Upozornění

Pokud jsou přítomna jakákoli onemocnění nebo rizikové faktory uvedené níže, má být vhodnost tohoto přípravku s ženou prodiskutována.

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

V případě podezření na trombozu nebo při potvrzené tromboze musí být CHC vysazena. V případě zahájení antikoagulační léčby má být zahájena adekvátní alternativní antikoncepce z důvodu teratogenity antikoagulační léčby (kumariny).

Oběhové poruchy

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. Jiné přípravky, jako například ethinylestradiol/dienogest, mohou mít vyšší hladinu rizika až 1,6krát. Rozhodnutí používat jakýkoli přípravek jiný než ten, který má nejnižší riziko VTE, má být učiněno po diskusi se ženou, aby se zajistilo, že rozumí:**

- **riziku VTE pro ethinylestradiol/dienogest**
- **jak její současné rizikové faktory toto riziko ovlivňují**
- **a že riziko VTE je nejvyšší v prvním roce užívání přípravku. Existují také některé důkazy, že riziko je zvýšené, když je CHC opětovně zahájena po pauze v užívání trvající 4 týdny nebo déle.**

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

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

Odhaduje se, že z 10 000 žen, které používají nízkodávkovou CHC obsahující levonorgestrel se asi u 6¹ vyvine VTE během jednoho roku.

Odhaduje se², že z 10 000 žen, které používají CHC obsahující dienogest a ethinylestradiol, se asi u 8 až 11 žen vyvine VTE během jednoho roku.

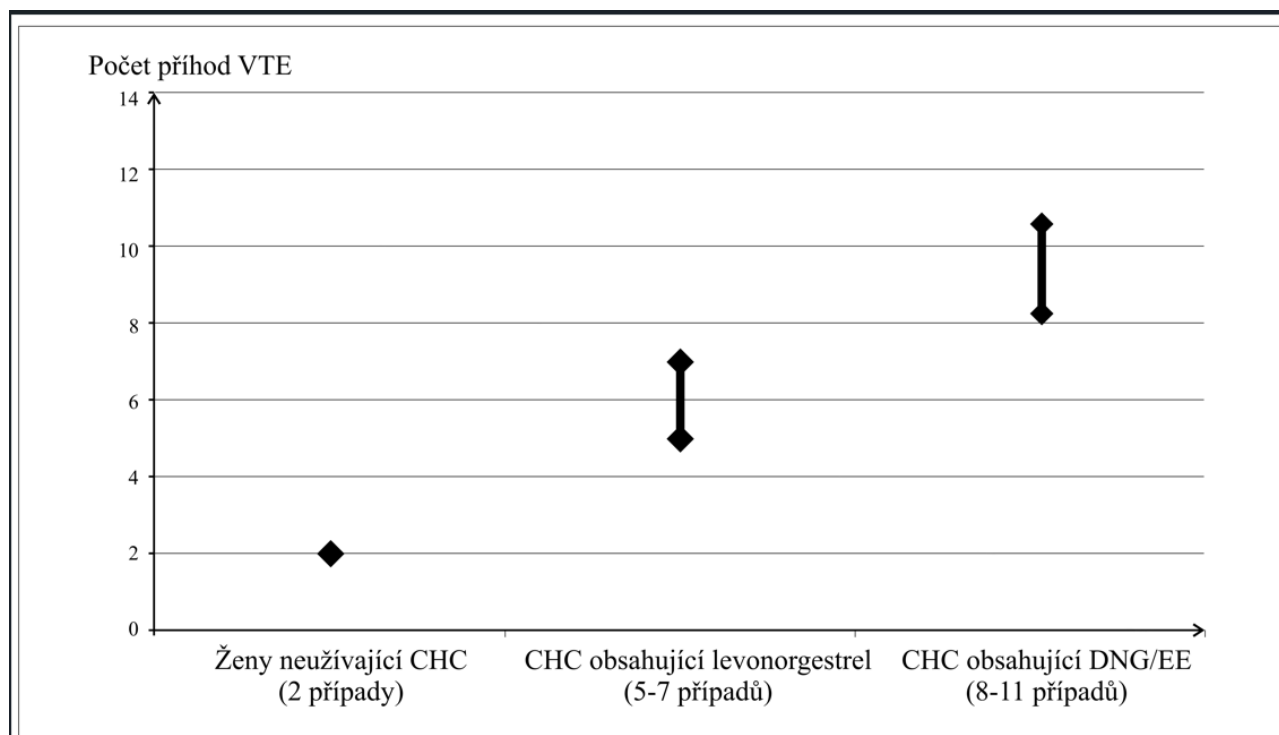
Tento počet VTE za rok je menší než počet očekávaný během těhotenství nebo po porodu.

VTE může být fatální v 1-2 % případů.

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

² Údaje z meta-analýzy odhadují, že riziko VTE u uživatelék, které užívají ethinylestradiol/dienogest, je mírně zvýšené ve srovnání s rizikem u uživatelék COC obsahující levonorgestrel (poměr rizik byl 1,57 s rizikem v rozmezí od 1,07 do 2,30).

Počet příhod VTE na 10 000 žen během jednoho roku



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

Rizikové faktory VTE

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

Tento přípravek 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 má být zváženo její celkové riziko VTE. Pokud je poměr přínosů a rizik považován za negativní, nesmí být CHC předepisována (viz bod 4.3).

Tabulka: Rizikové faktory VTE

Rizikový faktor	Poznámka
Obezita (index tělesné hmotnosti nad 30 kg/m ²)	Při zvýšení BMI se významně zvyšuje riziko. Zvláště důležité je zvážit, zda jsou také přítomny další rizikové faktory.
Prodloužená imobilizace, velký chirurgický zákrok, jakýkoli chirurgický zákrok na nohách a pánvi, neurochirurgický zákrok nebo větší trauma. Poznámka: dočasná imobilizace, včetně cestování letadlem > 4 hodiny může být také rizikovým faktorem VTE, zvláště u žen s dalšími rizikovými faktory	V těchto situacích je doporučeno ukončit používání/užívání náplasti/pilulky/kroužku (v případě plánovaného chirurgického výkonu minimálně 4 týdny předem) a nezahajovat užívání/používání do dvou týdnů po kompletní remobilizaci. Má se použít další antikoncepční metoda pro zabránění nechtěnému těhotenství. Pokud nebyl ethinylestradiol/dienogest vysazen, má být zvážena antitrombotická léčba.
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, má být žena před rozhodnutím o používání jakékoli CHC odeslána k odborníkovi na konzultaci.

Další onemocnění související s VTE	Zhoubné onemocnění, systémový lupus erythematodes, hemolyticko-uremický syndrom, chronické zánětlivé onemocnění střev (Crohnova choroba nebo ulcerózní kolitida) a srpkovitá anemie
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 informace o „Fertilita, těhotenství a kojení“ viz bod 4.6).

Příznaky VTE (hluboká žilní trombóza a plicní embolie)

V případě příznaků má být ženě doporučeno, aby vyhledala okamžitou 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 závratě;
- 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). Tento přípravek 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 má být zváženo její celkové riziko. Pokud je poměr přínosů a rizik považován za negativní, nesmí být CHC předepisována (viz bod 4.3).

Tabulka: Rizikové faktory ATE

Rizikový faktor	Poznámka
Vyšší věk	Zvláště nad 35 let
Kouření	Ženě má být doporučeno, aby nekouřila, pokud chce používat CHC. Ženám ve věku nad 35 let, které dále kouří, má být důrazně doporučeno, aby používaly jinou metodu antikoncepce.
Hypertenze	
Obezita (index tělesné hmotnosti nad 30 kg/m ²)	Při zvýšení BMI se významně zvyšuje riziko.

	Zvláště důležité u žen s dalšími rizikovými faktory.
Pozitivní rodinná anamnéza (arteriální tromboembolismus kdykoli u sourozence nebo rodiče, zvláště v relativně nízkém věku např. do 50 let věku).	Pokud je suspektní hereditární predispozice, má 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, hyperhomocysteinemie, chlopenní srdeční vada a fibrilace síní, dyslipoproteinemie a systémový lupus erythematoses.

Příznaky ATE

V případě příznaků má být ženě doporučeno, aby vyhledala okamžitou 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 epileptického 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.

Nádory

V některých epidemiologických studiích bylo hlášeno zvýšené riziko rakoviny děložního čípku u dlouhodobých uživatelék COC, dosud však stále pokračují spory o tom, do jaké míry lze tento výsledek vztahovat k faktorům sexuálního chování a jiným faktorům jako je lidský papilomavirus.

Meta-analýza z 54 epidemiologických studií hovoří o lehce zvýšeném relativním riziku (RR = 1,24) diagnózy karcinomu prsu u žen, které právě užívají COC. Toto zvýšené riziko postupně klesá během 10 let po ukončení užívání COC. Vzhledem k tomu, že karcinom prsu je vzácný u žen do 40 let, zvýšení počtu diagnostikovaných karcinomů prsu u současných a dřívějších uživatelék COC je malé ve vztahu k celkovému riziku karcinomu prsu.

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

Maligní nádory mohou způsobit život ohrožující stav nebo dokonce končit fatálně.

Ostatní stavy

U žen, které trpí hypertriacylglycerolemií, nebo které mají toto onemocnění v rodinné anamnéze, může být v průběhu užívání COC zvýšeno riziko pankreatitidy.

Přestože bylo u mnoha žen užívajících COC zaznamenáno lehké zvýšení krevního tlaku, klinicky významný vzestup je vzácný. Pokud se však v průběhu užívání COC rozvine klinicky signifikantní hypertenze, má lékař zvážit vysazení COC a léčbu hypertenze. Uzná-li lékař za vhodné, lze COC opět nasadit, pokud lze antihypertenzní terapií dosáhnout normálních hodnot krevního tlaku. Pokud během užívání COC u již existující hypertenze trvale zvýšené hodnoty krevního tlaku, nebo signifikantní zvýšení krevního tlaku adekvátně nereagují na antihypertenzní léčbu, COC se musí vysadit.

O zhoršení nebo prvním projevu následujících stavů se hovoří v souvislosti jak s těhotenstvím, tak užíváním COC. Souvislosti s užíváním COC však dosud nebyla jednoznačně prokázána: žloutenka a/nebo pruritus související s cholestázou, cholelitiáza, porfyrie, systémový lupus erythematosus, hemolyticko-uremický syndrom, Sydenhamova chorea, herpes gestationis, ztráta sluchu způsobená otosklerózou.

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

Přerušování COC může být nevyhnutelné při akutních a chronických poruchách jaterních funkcí na dobu, než se markery jaterních funkcí vrátí k normálním hodnotám. Přerušování užívání COC rovněž vyžaduje recidiva cholestatické žloutenky, která se poprvé objevila v těhotenství nebo během dřívějšího užívání pohlavních steroidů.

Přestože COC mohou mít vliv na periferní inzulínovou rezistenci a na glukózovou toleranci, neexistuje důkaz, že u diabetiček užívajících nízkodávková COC (obsahující <0,05 mg ethinylestradiolu) je nutné měnit terapeutický režim pro diabetes. V každém případě však diabetičky užívající COC musí být pečlivě sledovány.

S užíváním COC může mít souvislost Crohnova choroba a ulcerózní kolitida.

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

Psychické poruchy

Depresivní nálada a deprese jsou dobře známé nežádoucí účinky užívání hormonální antikoncepce (viz bod 4.8). Deprese může být těžká a je známým rizikovým faktorem sebevražedného chování a sebevražd. Ženám je třeba doporučit, aby se v případě změny nálady a příznaků deprese obrátily na svého lékaře, a to včetně období krátce po zahájení léčby.

Lékařské vyšetření / konzultace

Před prvním zahájením nebo znovuzahájením léčby tímto přípravkem má být získána kompletní anamnéza (včetně rodinné anamnézy) a musí být vyloučeno těhotenství. Má být provedeno měření krevního tlaku a má být provedeno tělesné vyšetření při zvažení kontraindikací (viz bod 4.3) a upozornění (viz bod 4.4). Je důležité, aby byla žena upozorněna na informace o žilní a arteriální trombóze, včetně rizika pro ethinylestradiol/dienogest v porovnání s dalšími typy CHC, na příznaky VTE a ATE, známé rizikové faktory a co má dělat v případě suspektní trombózy.

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

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

Snížená účinnost

Účinnost COC může být snížena například při vynechání tablety (viz bod 4.2), v případě gastrointestinálních obtíží (viz bod 4.2), nebo při současném užívání dalších léků (viz bod 4.5).

Snížená kontrola cyklu

Při užívání všech COC se může objevit nepravidelné krvácení (špinění nebo krvácení z průniku), a to především během prvních měsíců užívání. Z tohoto důvodu má hledání příčiny nepravidelného krvácení smysl až po adaptačním intervalu přibližně tří cyklů.

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

U některých žen nemusí během intervalu bez užívání tablet dojít ke krvácení z vysazení. Je-li COC užíváno podle pokynů popsaných v bodě 4.2, je nepravděpodobné, že je žena těhotná. Pokud však COC nebylo užíváno před prvním vynechaným krvácením z vysazení podle těchto pokynů nebo nedošlo-li ke krvácení z vysazení dvakrát, je třeba před dalším užíváním COC vyloučit těhotenství.

Lobreza obsahuje laktózu

Pacientky se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, vrozeným deficitem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Poznámka: Aby byly zjištěny možné interakce, mají být prostudovány preskripční informace současně užívaných léčivých přípravků.

Účinky jiných léčivých přípravků na přípravek Lobreza

Interakce se mohou objevit 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 antikoncepce.

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 okolo 4 týdnů.

Krátkodobá léčba

Ženy léčené některým z enzymy indukujících léčivých přípravků, mají dočasně používat navíc k COC bariérovou metodu antikoncepce nebo použít jinou metodu antikoncepce. Bariérová metoda musí být používána po celou dobu léčby souběžně podávaným lékem a následujících 28 dnů po jejím ukončení. Pokud léčba zasáhne do období ukončení užívání tablet COC ze stávajícího blistru, pak užívání z dalšího blistru COC má začít ihned po předchozím bez obvyklého intervalu bez užívání tablet.

Dlouhodobá léčba

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

Látky zvyšující clearance COC (snižují účinnost COC enzymovou indukci), např.:

Barbituráty, karbamazepin, fenytoin, primidon, rifampicin a pravděpodobně také oxkarbazepin, topiramát, felbamát, griseofulvin a přípravky obsahující třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*).

Látky s různými účinky na clearance COC

Při současném užívání společně s COC může mnoho inhibitorů HIV/HCV proteázy a nenukleosidových inhibitorů reverzní transkriptázy, včetně kombinací jejich kombinací, zvyšovat nebo snižovat plazmatické koncentrace estrogenu nebo progestinů. Účinek těchto změn může být v některých případech klinicky významný.

Proto mají být prostudovány informace o přípravku k souběžné léčbě HIV/HCV, aby byly identifikovány potenciální interakce a příslušná doporučení. V případě jakýchkoliv pochybností mají ženy léčené inhibitory proteázy nebo nenukleosidovými inhibitory reverzní transkriptázy navíc používat bariérovou metodu antikoncepce.

Látky snižující clearance COC (enzymové inhibitory):

Klinický význam potenciálních interakcí s enzymovými inhibitory zůstává neznámý. Současné podávání silných inhibitorů CYP3A4 může zvýšit plazmatické koncentrace estrogenu nebo progestinu nebo obou.

Prokázalo se, že etorikoxib v dávkách 60 až 120 mg denně zvyšuje plazmatickou koncentraci ethinylestradiolu 1,4 až 1,6krát, zejména, je-li užíván současně s COC obsahujícími 0,035 mg ethinylestradiolu.

Účinky přípravku Lobreza na jiné léčivé přípravky

COC mohou ovlivnit metabolismus některých jiných léčivých látek. Mohou jejich plazmatické a tkáňové koncentrace buď zvyšovat (např. cyklosporin) nebo snižovat (např. lamotrigin).

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

Klinické údaje naznačují, že ethinylestradiol inhibuje clearance substrátů CYP1A2, což vede k slabému (např. theofylin) nebo střednímu (např. tizanidin) zvýšení jejich plazmatické koncentrace.

Farmakodynamické interakce

Během klinických studií u pacientek léčených pro virovou hepatitidu C (HCV) léčivými přípravky obsahujícími ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir s ribavirinem nebo bez ribavirinu došlo ke zvýšení aminotransferázy (ALT) na více než na 5násobek horní hranice normálních hodnot (ULN) výrazně častěji u žen, které užívaly léčivé přípravky obsahující ethinylestradiol, jako jsou kombinovaná hormonální kontraceptiva (CHC). Navíc také u pacientek léčených glekaprevirem/pibrentasvirem nebo sofosbuvirem/velpatasvirem/voxilaprevirem bylo pozorováno zvýšení hladin ALT u žen užívajících léčivé přípravky obsahující ethinylestradiol, jako je CHC (viz bod 4.3).

Proto je třeba uživatelky ethinylestradiolu/dienogestu před zahájením léčby těmito kombinovanými léčebnými režimy převést na alternativní antikoncepční metodu (např. antikoncepci obsahující jen gestagen nebo nehormonální metody antikoncepce). S užíváním přípravku Lobreza je možné znovu začít 2 týdny po ukončení léčby těmito kombinovanými léčebnými režimy.

Jiné formy interakcí

Laboratorní vyšetření

Užívání antikoncepčních steroidů může ovlivnit výsledky některých laboratorních testů včetně biochemických parametrů jaterních, tyreoidálních, adrenálních a renálních funkcí, plazmatických hladin proteinů (vazebných), např. globulinu vázajícího kortikosteroid a lipid / lipoproteinové frakce, parametrů metabolismu sacharidů a parametrů koagulace a fibrinolýzy. Změny však obvykle zůstávají v rozmezí normálních laboratorních hodnot.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Tento přípravek není indikován během těhotenství.

Pokud během užívání tohoto přípravku dojde k otěhotnění, další užívání musí být okamžitě ukončeno. Rozsáhlé epidemiologické studie však nezaznamenaly ani zvýšené riziko vrozených vad u dětí narozených ženám užívajícím COC před otěhotněním, ani teratogenní vliv COC neúmyslně užívaných při těhotenství.

Studie na zvířatech ukázaly nežádoucí účinky během těhotenství a kojení (viz bod 5.3). Na základě těchto údajů získaných na zvířatech nelze vyloučit nežádoucí hormonální působení léčivých látek. Všeobecné zkušenosti s užíváním COC během těhotenství však neprokázaly žádný konkrétní nežádoucí účinek u člověka.

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

Kojení

Kojení může být ovlivněno COC, která mohou snižovat množství a měnit složení mateřského mléka. Malá množství antikoncepčních steroidů a/nebo jejich metabolitů mohou být vylučována do mléka během jejich užívání. Tato množství mohou mít vliv na dítě. Z tohoto důvodu se užívání tohoto přípravku obecně nedoporučuje, dokud matka dítě zcela neodstaví.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nebyly provedeny žádné studie účinků na schopnost řídit a obsluhovat stroje. U uživatelů COC nebyly pozorovány žádné účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Frekvence nežádoucích účinků hlášených v klinických studiích (n = 4 942) s 0,03 mg ethinylestradiolu a 2,0 mg dienogestu v indikacích perorální antikoncepce a léčba středně těžké formy akné u žen, které neměly žádné kontraindikace pro užívání perorální antikoncepce a po selhání vhodných lokálních terapií, jsou shrnuty v níže uvedené tabulce. V každé skupině frekvencí jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Frekvence nežádoucích účinků je založena na následující klasifikaci:

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)

Třída orgánových systémů (MedDRA verze 12.0)	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo
Infekce a infestace		vaginitida/ vulvovaginitida, vaginální kandidóza nebo jiné plísňové vulvovaginální infekce	salpingo-ooroforitida, infekce močového traktu, cystitida, mastitida, cervicitida, mykotické infekce, kandidóza, labiální herpes, chřipka, bronchitida, sinusitida, infekce horních cest dýchacích, virové infekce	
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahnující cysty a polypy)			děložní leiomyom, lipom prsů	
Poruchy krve a lymfatického systému			anemie	
Poruchy imunitního systému			hypersenzitivita	exacerbace příznaků dědičného a získaného angioedému
Endokrinní poruchy			virilismus	
Poruchy metabolismu a výživy		zvýšení chuti k jídlu	anorexie	
Psychiatrické poruchy		depresivní nálada	deprese, psychické poruchy, nespavost, poruchy spánku, agresivita	změny nálady, zvýšení libida, snížení libida
Poruchy nervového systému	bolest hlavy	závrať, migréna	ischemická cévní mozková příhoda, cerebrovaskulární poruchy, dystonie	

Poruchy oka			suché oči, podráždění očí, oscilopsie, poruchy zraku	nesnášenlivost kontaktních čoček
Poruchy ucha a labyrintu			náhlá ztráta sluchu, tinitus, vertigo, porucha sluchu	
Srdeční poruchy			kardiovaskulární poruchy, tachykardie ³	
Cévní poruchy		hypertenze, hypotenze	venózní tromboembolismus (VTE), arteriální tromboembolismus (ATE), plicní tromboembolismus, tromboflebitida, diastolická hypertenze, porucha ortostatické cirkulační regulace, návaly horka, varikózní žíly, poruchy žil, bolest žil	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			astma, hyperventilace	
Gastrointestinální poruchy		abdominální bolest ⁴ , nauzea, zvracení, průjem	gastritida, enteritida, dyspepsie	
Poruchy kůže a podkožní tkáně		akné, alopecie, vyrážka ⁵ , pruritus ⁶	alergická dermatitida, atopická dermatitida/neurodermatitida, ekzém, psoriáza, hyperhidróza, chloasma, poruchy pigmentace/hyperpigmentace, seborea, tvorba lupů, hirsutismus, poruchy kůže, kožní reakce, celulitida, pavoučkové névy	kopřivka, erythema nodosum, erythema multiforme
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně			bolest zad, muskuloskeletální diskomfort, myalgie, bolest končetin	
Poruchy reprodukčního systému a prsu	bolest prsů ⁷	abnormální krvácení z vysazení ⁸ , intermenstruační krvácení ⁹ , zvětšení prsů ¹⁰ , otok prsů, dysmenorea, genitální/vaginální výtok, ovariální cysty, bolest v oblasti pánve	cervikální dysplazie, cysty děložních adnex, bolest děložních adnex, cysty v prsech, fibrocystická mastopatie, dyspareunie, galaktorea, menstruační poruchy	výtok z prsů
Vrozené, familiální a genetické vady			manifestace asymptomatické přídavné prsní žlázy	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		únava ¹¹	bolest na hrudi, periferní edémy, chřipce podobné onemocnění, zánět, horečka, dráždivost	retence tekutin
Vyšetření		změny tělesné hmotnosti	zvýšená hladina triacylglycerolů, hypercholesterolemie, snížení tělesné hmotnosti, kolísání tělesné hmotnosti	

3 včetně zrychlené srdeční činnosti

- 4 včetně bolestí horní a dolní části břicha, břišního diskomfortu/distenze
- 5 včetně makulární vyrážky
- 6 včetně generalizovaného pruritu
- 7 včetně diskomfortu a napětí prsů
- 8 včetně menoragie, hypomenorey, oligomenorey a amenorey
- 9 sestávající z vaginální hemoragie a metroragie
- 10 včetně překrvení a otoku prsů
- 11 včetně astenie a malátnosti

Pro popis určitého nežádoucího účinku je uveden nejvhodnější termín dle MedDRA (verze 12.0). Synonyma nebo související stavy nejsou uvedeny, ale mají by být také vzaty v úvahu.

Popis vybraných nežádoucích účinků

U žen užívajících COC byly hlášeny následující závažné nežádoucí účinky, které jsou popsány v bodě 4.4.

Tumory

- U uživatelky COC je mírně zvýšena frekvence diagnózy rakoviny prsu. Protože rakovina prsu je vzácná u žen do 40 let věku, počet případů navíc je malý ve vztahu k celkovému riziku rakoviny prsu. Kauzální vztah s COC není znám.
- Tumory jater
- Rakovina děložního čípku

Cévní poruchy

- Venózní tromboembolismus
- Arteriální tromboembolismus
- Cerebrovaskulární příhody

Ostatní stavy

- Ženy s hypertriacylglycerolemii (zvýšené riziko pankreatitidy během užívání COC)
- Hypertenze
- Výskyt nebo zhoršení stavů, kde spojitost s COC není jasná: žloutenka a/nebo pruritus související s cholestázou, tvorba žlučových kamenů, porfyrie, systémový lupus erythematodes, hemolyticko-uremický syndrom, Sydenhamova chorea, herpes gestationis, ztráta sluchu způsobená otosklerózou
- Exogenní estrogény mohou vyvolat nebo zhoršit příznaky dědičného a získaného angioedému.
- Poruchy funkce jater
- Změny glukózové tolerance nebo periferní inzulínové rezistence
- Crohnova choroba, ulcerózní kolitida
- Chloasma

Interakce

Interakce jiných léčivých látek (enzymových induktorů) s perorální antikoncepcí mohou vést ke krvácení z průniku a/nebo k selhání antikoncepce (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 tohoto přípravku je velmi nízká. Například jestliže požije dítě současně několik tablet ethinylestradiolu/dienogestu, není pravděpodobné, že se u něj vyskytnou příznaky otravy. Symptomy, které se

mohou v takovém případě vyskytnout, jsou nauzea a zvracení a slabé krvácení z pochvy u mladých dívek. Zvláštní léčba není obecně nutná. Je-li to nezbytné, léčba má být pouze symptomatická.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: progestageny a estrogenery, fixní kombinace
ATC kód: G03AA16

Přípravek Lobreza je antiandrogenní kombinovaná perorální antikoncepce obsahující ethinylestradiol a gestagen dienogest.

Antikoncepční účinek léčby je založen na interakci různých faktorů, mezi nimiž nejdůležitější jsou inhibice ovulace a změny v cervikální sekreci.

Všechna hormonální kontraceptiva se vyznačují velmi nízkým indexem selhání metody. Index selhání se může zvýšit, pokud se neužívají podle předepsaného dávkování (např. při vynechání dávky).

V klinických studiích s 0,03 mg ethinylestradiolu a 2 mg dienogestu byly vypočteny tyto hodnoty Pearlova indexu selhání:

Nekorigovaný Pearlův index: 0,454 (horní mez 95% intervalu spolehlivosti: 0,701).

Korigovaný Pearlův index: 0,182 (horní mez 95% intervalu spolehlivosti: 0,358).

Jednoznačný antiandrogenní účinek kombinace ethinylestradiolu a dienogestu je založen mimo jiné na snížení koncentrace androgenů v séru. V multicentrické studii s ethinylestradiolem/dienogestem bylo možné prokázat významné zlepšení příznaků mírné až středně těžké formy akné a příznivý vliv na seboreu.

Dienogest je derivátem 19-nortestosteronu s 10 až 30krát nižší *in vitro* afinitou k progesteronovému receptoru, než mají jiné syntetické progestogeny. Údaje *in vivo* získané při pokusech na zvířatech naznačují silný gestagenní a anti-androgenní účinek. Dienogest nemá žádný významný androgenní, mineralokortikoidní nebo glukokortikoidní účinek *in vivo*.

Bylo zjištěno, že ovulačně-inhibiční dávka samotného dienogestu je 1 mg/den.

Při užívání kombinované perorální antikoncepce s vysokou dávkou (50 µg ethinylestradiolu) je riziko vzniku karcinomu endometria a ovaria sníženo. Zda toto platí i pro COC s nízkou dávkou, je třeba ještě potvrdit.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Ethinylestradiol

Absorpce

Po požití je ethinylestradiol rychle a úplně absorbován z trávicího traktu. Maximálních sérových koncentrací kolem 67 pg/ml je dosaženo za 1,5 až 4 hodinách po podání. Ethinylestradiol je extenzivně metabolizován během absorpce a first-pass efektu v játrech, jejichž důsledkem je průměrná perorální biologická dostupnost okolo 44 %.

Distribuce

Ethinylestradiol je do značné míry (asi 98 %), ale nespecificky vázán na sérový albumin a vyvolává zvýšení koncentrace globulinu vázajícího pohlavní hormony (SHBG) v séru. Absolutní distribuční objem ethinylestradiolu je 2,8 – 8,6 l/kg.

Biotransformace

Ethinylestradiol podléhá presystémové konjugaci v mukóze tenkého střeva a v játrech.

Ethinylestradiol je primárně metabolizován aromatickou hydroxylací, přičemž vznikají různé hydroxylované a metylované metabolity, které jsou nacházeny v séru jako volné metabolity nebo ve formě konjugátů s glukuronidy a sulfáty.

Rychlost clearance je přibližně 2,3 až 7 ml/min/kg.

Eliminace

Sérové hladiny ethinylestradiolu klesají ve dvou fázích, které jsou charakterizovány poločasy okolo 1 hodiny a 10–20 hodin. Ethinylestradiol není vylučován v nezměněné formě. Metabolity jsou eliminovány močí a žlučí v poměru 4:6. Poločas eliminace metabolitu je přibližně jeden den.

Podmínky rovnovážného stavu

Podmínek rovnovážného stavu je dosaženo během druhé poloviny léčebného cyklu, kdy sérové hladiny léku jsou dvojnásobně vyšší ve srovnání s jednorázovým podáním.

Dienogest

Absorpce

Po perorálním podání je dienogest rychle a téměř kompletně absorbován z trávicího traktu. Maximálních sérových koncentrací okolo 51 ng/ml je dosaženo za 2,5 hodiny po požití jedné tablety Lobreza. Absolutní biologická dostupnost dosahující přibližně 96 % byla demonstrována v kombinaci s ethinylestradiolem.

Distribuce

Dienogest se váže na sérový albumin a neváže se na SHBG ani na globulin vázající kortikosteroidy (CBG). Přibližně 10 % celkové sérové koncentrace léčivé látky je přítomno jako volný steroid. 90 % je nespecificky vázáno na albumin. Ethinylestradiolem indukované zvýšení SHBG neovlivňuje vazbu dienogestu na sérové proteiny. Zdánlivý distribuční objem dienogestu se pohybuje od 37 do 45 l.

Biotransformace

Dienogest je metabolizován převážně hydroxylací a konjugací s metabolity, které jsou vesměs inaktivní z endokrinologického hlediska. Tyto metabolity jsou eliminovány z plazmy velmi rychle, a tudíž kromě dienogestu nebylo zjištěno v lidské plazmě žádné významné množství metabolitů. Celková clearance (Cl/F) po podání jedné dávky je 3,6 l/h).

Eliminace

Hladiny dienogestu v séru klesají s poločasem přibližně 9 hodin. Pouze zanedbatelná množství dienogestu jsou vylučována ledvinami v nezměněné formě. Po perorálním podání 0,1 mg dienogestu na kg tělesné hmotnosti je poměr exkrece ledvinami a stolicí 3:2. Přibližně 86 % podané dávky je eliminováno do 6 dnů, přičemž hlavní podíl (42 %) se vyloučí v prvních 24 hodinách močí.

Podmínky rovnovážného stavu

Farmakokinetické vlastnosti dienogestu nejsou ovlivněny hladinou SHBG. Když je dienogest užíván denně, sérové hladiny léčivé látky se zvýší 1,5krát a dosáhnou rovnovážného stavu po 4 dnech podávání.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Preklinické studie s ethinylestradiolem a dienogestem potvrdily očekávané estrogení a progestagení účinky.

V kontextu s konvenčními preklinickými studiemi po opakovaném podání nevyplývá ze shromážděných dat o toxicitě, genotoxicitě, karcinogenitě a reprodukční toxicitě žádné zvláštní nebezpečí pro člověka. Je třeba mít na paměti, že pohlavní steroidy mohou podporovat růst různých hormonálně závislých tkání a nádorů.

Studie hodnocení rizik pro životní prostředí prokázaly, že ethinylestradiol a dienogest mohou představovat riziko pro vodní prostředí (viz bod 6.6).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

Monohydrát laktózy
Kukuřičný škrob
Maltodextrin
Magnesium-stearát

Potahová vrstva tablety:

Hypromelóza
Makrogol
Povidon
Oxid titaničitý (E 171)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky pro uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/Al blistry obsahující 21, 3x 21 nebo 6x 21 potahovaných tablet v papírové krabici.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

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

Tento léčivý přípravek může představovat riziko pro životní prostředí (viz bod 5.3).

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Aristo Pharma GmbH
Wallenroder Str. 8–10
13435 Berlín
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

17/412/23-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / DATUM PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

17. 12. 2024

10. DATUM REVIZE TEXTU

17. 12. 2024