

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Paoletta 0,03 mg/2 mg

filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

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

Pomocná látka so známym účinkom: monohydrát laktózy (60,90 mg).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta

Biele, okrúhle filmom obalené tablety s priemerom približne 5 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

- Perorálna antikoncepcia.
- Liečba stredne závažného akné po zlyhaní primeranej lokálnej liečby alebo liečby perorálne podávanými antibiotikami u žien, ktoré si zvolia perorálnu antikoncepciu.
Pri rozhodovaní o predpísaní Paoletty sa majú zväžiť aktuálne rizikové faktory u danej ženy, najmä tie, ktoré sú spojené s venóznou tromboembóliou (VTE) a ako je riziko vzniku VTE pri užívaní Paoletty porovnateľné s inou kombinovanou hormonálnou antikoncepciou (Combined Hormonal Contraceptives, CHC) (pozri časti 4.3 a 4.4).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Pri správnom používaní kombinovaných perorálnych kontraceptív je ich zlyhanie asi 1% ročne. Ak sa tableta vynechá alebo sa vezme nesprávne, frekvencia zlyhania sa môže zvýšiť.

Ako užívať Paolettu

Filmom obalené tablety sa majú užívať každý deň v rovnakom čase (v prípade potreby zapíť malým množstvom tekutiny). podľa postupnosti vytlačenej na blistri. Jedna filmom obalená tableta denne sa užíva počas 21 po sebe nasledujúcich dní. Každé ďalšie balenie sa začína po 7 dňoch bez užívania tabliet; zvyčajne sa v tomto období objaví krvácanie z vysadenia. Spravidla to začína 2-3 dni po poslednej užitej tablete a môže stále pretrvávajúť, keď sa užije prvá filmom obalená tableta z nasledujúceho blistrového balenia.

Zjavné zlepšenie akné zvyčajne trvá najmenej tri mesiace a ďalšie zlepšenie bolo hlásené po šiestich mesiacoch liečby. Ženy majú byť vyšetrené 3 - 6 mesiacov po začiatku liečby a potom pravidelne, aby

sa zistila potreba pokračovania v liečbe.

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

Spôsob podávania

Perorálne podávanie.

Ako začať užívať Paolettu

Bez predchádzajúceho užívania hormonálnej antikoncepcie počas posledného mesiaca

Užívanie Paoletty sa má začať v prvý deň menštruačného cyklu (prvý deň menštruácie sa počíta ako 1. deň). Môže sa užiť aj 2.-5. deň menštruačného cyklu, ale v takom prípade sa majú používať ďalšie bariérové metódy počas prvých 7 dní prvého cyklu užívania tabliet.

Prechod z inej kombinovanej antikoncepcie (kombinovaná perorálna antikoncepcia (combined oral contraceptive (COC)), vaginálny krúžok, transdermálna náplast) na hormonálnu antikoncepciu

Žena má začať s Paolettou v deň nasledujúci po zvyčajnom intervale bez tabliet alebo s tabletami placebo podľa jej predchádzajúceho COC alebo v deň po užití poslednej aktívnej tablety z jej predchádzajúceho COC. V prípade, že sa použije vaginálny krúžok alebo transdermálna náplast, žena by mala začať používať Paolettu, najlepšie v deň odstránenia, najneskôr však v deň, keď by mala nastať ďalšia aplikácia.

Prechod z metódy obsahujúcej iba progesterón (minitableta, implantát, injekcia) alebo z vnútromaternicového telieska (IUS)

V prípade predošlého používania minitablety môže žena prejsť na Paolettu v ktorýkoľvek deň (z implantátu alebo IUS v deň jeho odstránenia, z injekcie v deň, kedy sa má podať ďalšia injekcia), ale vo všetkých týchto prípadoch by sa jej malo odporučiť, aby navyše použila bariérovú metódu počas prvých 7 dní užívania tabliet.

Po potrate v prvom trimestri

Žena môže začať okamžite. V tomto prípade nepotrebuje ďalšie antikoncepčné prostriedky.

Po pôrode alebo potrate v druhom trimestri

Žene sa má odporučiť, aby začala užívať na 21. až 28. deň po pôrode alebo po potrate v druhom trimestri. Ak žena začne neskôr, má sa jej odporučiť, aby počas prvých 7 dní používala aj navyše bariérovú metódu. Ak však už predtým došlo k pohlavnému styku, pred začatím užívania COC sa má vylúčiť gravidita alebo žena musí počkať na prvé prirodzené menštruačné krvácanie.

Pre užívanie v období dojčenia, pozri časť 4.6.

Postup pri vynechaní tabliet

Ak sa tablety neužívajú pravidelne, môže byť antikoncepčný účinok Paoletty znížený.

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

Ak sa užitie tablety oneskorí **o viac ako 12 hodín**, antikoncepčná ochrana sa môže znížiť. Postup pri vynechaní tabliet sa riadi nasledujúcimi dvomi základnými pravidlami:

1. užívanie tabliet sa nikdy nesmie prerušiť na dobu dlhšiu ako 7 dní.
2. na dosiahnutie dostatočnej supresie osi hypotalamus – hypofýza – ovária sa vyžaduje neprerušené najmenej 7-dňové užívanie tabliet.

V súlade s tým možno poskytnúť nasledujúce rady pre každodennú prax:

Týždeň 1

Používateľka má užiť poslednú vynechanú tabletu hneď, ako si spomenie, aj keby to znamenalo užitie

dvoch tabliet v ten istý deň. Potom pokračuje v užívaní ďalších tabliet vo zvyčajnom čase. Počas nasledujúcich 7 dní je navyše potrebné používať bariérovú ochranu napr. kondóm. Ak došlo k pohlavnému styku počas predchádzajúcich 7 dní, je potrebné vziať do úvahy možnosť tehotenstva. Čím viac tabliet sa vynechá a čím bližšie je k pravidelnému intervalu bez užívania tabliet, tým vyššie je riziko tehotenstva.

Týždeň 2

Užívateľka by mala užiť poslednú vynechanú tabletu hneď, ako si spomenie, aj keď to znamená užiť dve tablety súčasne. Potom pokračuje v užívaní tabliet vo svojom zvyčajnom čase. Za predpokladu, že žena užila svoje tablety správne počas 7 dní pred prvou vynechanou tabletou, nie je potrebné používať ďalšie antikoncepčné opatrenia. Ak to tak nie je alebo ak sa vynechala viac ako 1 tableta, mali by sa odporúčať ďalšie ochranné opatrenia po dobu 7 dní.

Týždeň 3

Z dôvodu nadchádzajúceho intervalu bez tabliet je riziko zníženej spoľahlivosti antikoncepcie bezprostredné. Úpravou rozvrhu užívania tabliet však možno stále predchádzať zníženej antikoncepcnej ochrane. Pri dodržaní jednej z nasledujúcich dvoch možností nie je preto potrebné používať ďalšie antikoncepčné opatrenia za predpokladu, že počas 7 dní pred prvou vynechanou tabletou žena užila všetky tablety správne. Ak to tak nie je, mala by sa riadiť prvou z týchto dvoch možností a mala by používať ďalších antikoncepčných opatrení aj počas nasledujúcich 7 dní.

1. Užívateľka by mala užiť poslednú vynechanú tabletu hneď, ako si spomenie, aj keď to znamená užiť dve tablety súčasne. Potom pokračuje v užívaní tabliet vo svojom zvyčajnom čase. S príjmom z nasledujúceho blistrového balenia sa začína ihneď po dokončení aktuálneho blistrového balenia, t.j. medzi dvoma baleniami by nemal byť interval bez tabliet. Je nepravdepodobné, že užívateľka bude mať krvácanie z vysadenia až do konca druhého balenia, ale môže počas užívania zaznamenať špinenie alebo krvácanie z prieniku.
2. Tiež možno odporučiť prerušenie užívania zo súčasného blistrového balenia, po ktorom nasleduje interval bez tabliet až 7 dní, vrátane dní, keď sa tablety vynechali. V užívaní tabliet sa potom pokračuje ďalším blistrom.

Ak žena vynechala tablety a následne v nasledujúcom intervale bez užívania tabliet nedochádza k krvácaniu z vysadenia, je potrebné vziať do úvahy možnosť tehotenstva.

Odporúčanie v prípade gastrointestinálnych porúch

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

Ak dôjde k zvracaniu do 3-4 hodín po užití filmom obalených tabliet, platia rady týkajúce sa vynechaných tabliet uvedené v časti 4.2. „Postup pri vynechaní tabliet“. Ak žena nechce zmeniť svoj obvyklý režim užívania tabliet, musí si vziať tabletu (tablety) navyše z iného blistrového balenia.

Posunutie krvácania z vysadenia

Na oddialenie krvácania z vysadenia má užívateľka pokračovať v ďalšom blistrovom balení Paoletty bez zvyčajného intervalu bez užívania tabliet. V predĺžení je možné pokračovať až do konca druhého balenia. Počas predĺženia môže žena pocítiť medzimenštruačné krvácanie alebo špinenie. Pravidelný príjem Paoletty sa potom obnoví po zvyčajnom 7-dňovom intervale bez užívania tabliet.

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

Špeciálne populácie

Pediatrická populácia

Paoletta je indikovaná až po menarché.

Staršie pacientky

Nepoužíva sa. Paoletta nie je indikovaná po menopauze.

Porucha funkcie pečene

Paoletta je kontraindikovaná u žien so závažnými poruchami pečene (pozri časť 4.3).

Poruchy funkcie obličiek

Paoletta sa neskúmala u pacientok s poškodením funkcie obličiek. Dostupné údaje nenaznačujú zmenu liečby u tejto populácie pacientok.

4.3 Kontraindikácie

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

Ak sa niektorý zo stavov objaví prvýkrát počas užívania CHC, musí sa okamžite prerušiť užívanie.

- Prítomnosť alebo riziko venózne tromboembólie (venous thromboembolism, VTE)
 - o venózna tromboembólia - prítomná VTE (liečená antikoagulantami) alebo v anamnéze (napr. trombóza hlbokých žíl [deep venous thrombosis, DVT] alebo pľúcna embólia [pulmonary embolism, PE])
 - o známa dedičná alebo získaná predispozícia na vznik venózne tromboembólie, ako napríklad rezistencia voči APC (vrátane faktora V Leiden), deficiencia antitrombínu-III, deficiencia proteínu C, deficiencia proteínu S
 - o závažný chirurgický zákrok s dlhodobou imobilizáciou (pozri časť 4.4),
 - o vysoké riziko vzniku venózne tromboembólie z dôvodu prítomnosti viacerých rizikových faktorov (pozri časť 4.4),
- Prítomnosť alebo riziko arteriálnej tromboembólie (arterial thromboembolism, ATE)
 - o arteriálna tromboembólia - prítomná arteriálna tromboembólia, arteriálna tromboembólia v anamnéze (napr. infarkt myokardu) alebo stav, ktorý je jej skorým príznakom (napr. *angina pectoris*),
 - o cievne mozgové ochorenie – prítomná cievna mozgová príhoda, cievna mozgová príhoda v anamnéze alebo stav, ktorý je jej skorým príznakom (napríklad prechodný ischemický záchvat, transient ischaemic attack, TIA)
 - o známa vrodená alebo získaná predispozícia na vznik arteriálnej tromboembólie, ako napríklad hyperhomocysteinémia a antifosfolipidové protilátky (antikardiolipínové protilátky, lupusové antikoagulanty)
 - o migréna s ložiskovými neurologickými symptómami v anamnéze
 - o vysoké riziko vzniku arteriálnej tromboembólie z dôvodu viacerých rizikových faktorov (pozri časť 4.4) alebo prítomnosti jedného závažného rizikového faktora, ako napríklad:
 - diabetes mellitus s cievnyymi symptómami,
 - závažná hypertenzia,
 - závažná dyslipoproteinémia.
- Pankreatitída, prítomná alebo v anamnéze, ak je spojená so závažnou hypertriglyceridémiou;
- Ochorenie pečene, prítomné alebo v anamnéze, až do návratu pečeňových funkcií na normálne hodnoty;
- Prítomnosť alebo anamnéza nádorov pečene (benígnych alebo malígnych);
- Diagnostikované malignity pohlavných orgánov alebo podozrenie na ne (napr. endometria alebo prsníka);
- Vaginálne krvácanie s nediagnostikovanou príčinou;
- Tehotenstvo alebo podozrenie na tehotenstvo;
- Precitlivosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Paoletta je kontraindikovaná na súbežné použitie s liekmi s obsahujúcimi ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir, s liekmi obsahujúcimi glekaprevir/pibrentasvir alebo sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (pozri časť 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Upozornenia

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

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

V prípade podozrenia alebo potvrdenej VTE alebo ATE sa má podávanie CHC prerušiť. V prípade, že sa začne antikoagulačná liečba, má sa začať s primeranou alternatívnou antikoncepciou z dôvodu teratogenity antikoagulačnej liečby (kumaríny).

- **Obehové poruchy**

Riziko vzniku venózneho tromboembólie (VTE)

Požívanie ktorejkoľvek kombinovanej hormonálnej antikoncepcie (CHC) zvyšuje riziko vzniku venózneho tromboembólie (VTE) v porovnaní s jej nepoužívaním. **Lieky, ktoré obsahujú levonorgestrel, norgestimát alebo noretisterón sú spojené s najnižším rizikom vzniku VTE. Iné produkty, ako napríklad Paoletta, môžu mať až 1,6-násobok tohto rizika. Rozhodnutie používať ktorýkoľvek iný liek, ako liek s najnižším rizikom vzniku VTE, sa má urobiť len po konzultácii s danou ženou, aby sa zaručilo, že rozumie riziku vzniku VTE pri používaní Paoletty, tomu, ako jej aktuálne rizikové faktory ovplyvňujú toto riziko, a že riziko vzniku VTE je najvyššie v prvom roku používania CHC. Sú taktiež aj určité dôkazy o tom, že sa toto riziko zvyšuje pri opätovnom začatí používania CHC po prerušení používania trvajúcim 4 týždne alebo dlhšie.**

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

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

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

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

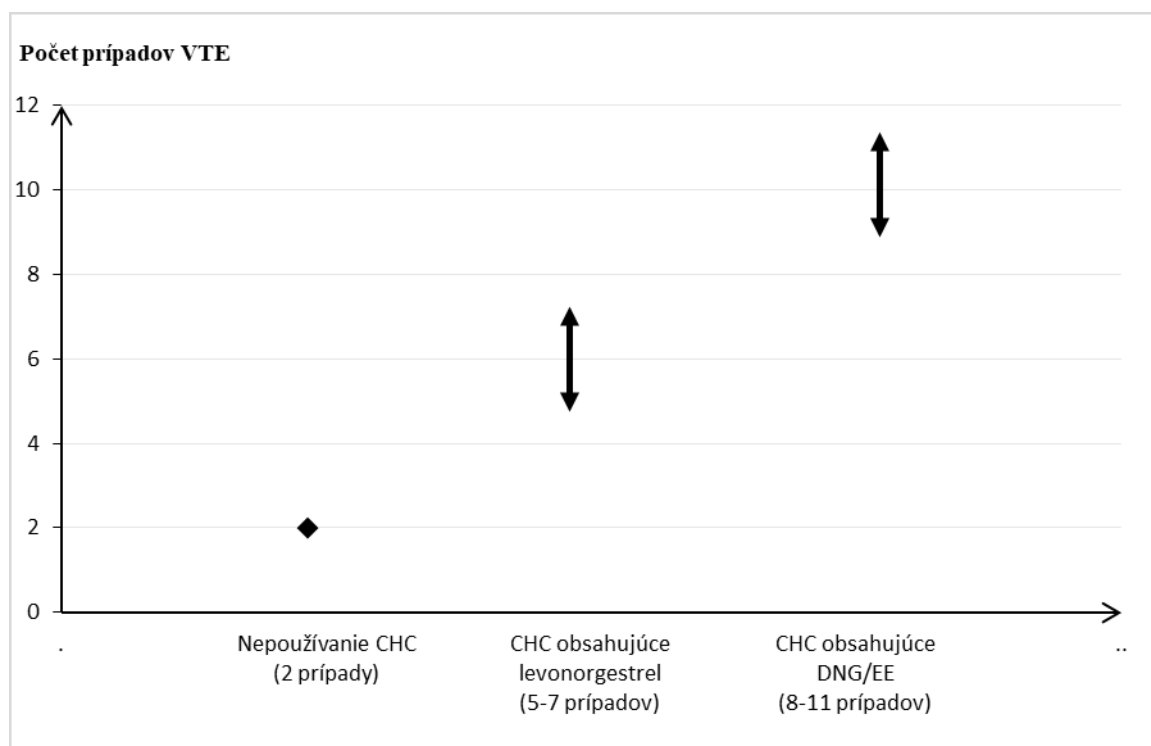
Počet výskytov VTE za rok je nižší než počet očakávaný počas gravidity alebo v období po pôrode.

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

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

² Údaje z metaanalýzy odhadujú, že riziko VTE u užívateľiek Paoletty je mierne vyššie v porovnaní s užívateľkami COC s obsahom levonorgestrelu (pomer rizika 1,57 s rizikom od 1,07 do 2,30).

Počet udalostí VTE na 10 000 žien v jednom roku



- Veľmi zriedkavo bol hlásený výskyt trombózy u používateľiek CHC v iných krvných cievach, napr. pečeneových, mezenterických, renálnych alebo sietnicových žíl a artérií.

Rizikové faktory vzniku VTE

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

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

Tabuľka: Rizikové faktory vzniku VTE

Rizikový faktor	Komentár
Obezita (index telesnej hmotnosti nad 30 kg/m ²)	Riziko sa výrazne zvyšuje ako so zvyšovaním BMI. Obzvlášť dôležité je to zvážiť, ak sú prítomné aj ďalšie rizikové faktory.
Dlhodobá imobilizácia, závažný chirurgický zákrok, akýkoľvek chirurgický zákrok na nohách alebo panve, neurochirurgický zákrok alebo závažný úraz	V týchto prípadoch sa odporúča prerušiť používanie tablety (v prípade plánovaného chirurgického zákroku najmenej štyri týždne pred zákrokom) a pokračovať v ňom najskôr dva týždne po úplnom obnovení pohyblivosti. Má sa používať iný spôsob antikoncepcie, aby sa zabránilo neželanej gravidite. Ak sa užívanie Paoletty nepreruší včas, má sa zvážiť antitrombotická liečba.

Poznámka: dočasná imobilizácia vrátane cestovania leteckou dopravou trvajúcou >4 hodiny môže byť tiež rizikovým faktorom pre vznik VTE, najmä u žien s ďalšími rizikovými faktormi	
Pozitívna rodinná anamnéza (akýkoľvek výskyt venózne tromboembólie u súrodenca alebo rodiča, najmä v relatívne skorom veku, napr. do 50 rokov).	Ak existuje podozrenie na dedičnú predispozíciu, žena sa má pred rozhodnutím o používaní ktorejkoľvek CHC poradiť s odborným lekárom.
Iné zdravotné stavy spojené s VTE	Rakovina, systémový <i>lupus erythematosus</i> , hemolyticko-uremický syndróm, chronické zápalové ochorenie čriev (Crohnova choroba alebo ulcerózna kolitída) a kosáčikovitá anémia
Zvyšujúci sa vek	Obzvlášť nad 35 rokov

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

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

Príznaky VTE (trombóza hlbokých žíl a pľúcna embólia)

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

Príznaky trombozy hlbokých žíl (DVT) môžu zahŕňať:

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

Príznaky pľúcnej embólie (PE) môžu zahŕňať:

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

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

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

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

Riziko vzniku arteriálnej tromboembólie (ATE)

Epidemiologické štúdie spájajú používanie CHC so zvýšeným rizikom vzniku arteriálnej tromboembólie (infarkt myokardu) alebo cievnej mozgovej udalosti (napr. prechodný ischemický

záchvat, cievna mozgová príhoda). Arteriálne tromboembolické udalosti sa môžu končiť smrťou.

Rizikové faktory pre vznik ATE

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

Tabuľka: Rizikové faktory pre ATE

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

Príznaky ATE

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

Príznaky cievnej mozgovej príhody môžu zahŕňať:

- náhla strata citlivosti alebo slabosť tváre, ruky alebo nohy, obzvlášť na jednej strane tela;
- náhle problémy s chôdzou, závrat, strata rovnováhy alebo koordinácie;
- náhla zmätenosť, ťažkosti s rečou alebo jej porozumením;
- náhle problémy so zrakom jedného oka alebo oboch očí;
- náhla, závažná alebo dlhodobá bolesť hlavy bez známej príčiny;
- strata vedomia alebo mdloba so záchvatom alebo bez neho.

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

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

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

- **Nádory**

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

Metaanalýza zahŕňajúca 54 epidemiologických štúdií uvádza, že existuje mierne zvýšené relatívne riziko (RR = 1,24) diagnostikovania rakoviny prsníka u žien, ktoré užívajú kombinovanú perorálnu antikoncepciu. Zvýšené riziko postupne klesá v priebehu 10 rokov po ukončení užívania COC. Pretože výskyt rakoviny prsníka je u žien do 40 rokov zriedkavý, zvýšený počet prípadov diagnostikovanej rakoviny prsníka u žien, ktoré užívali alebo užívajú COC, je v pomere k celkovému riziku rakoviny prsníka malý. Tieto štúdie neposkytujú dôkazy o príčinnosti. Pozorovaný jav zvýšeného rizika môže byť v dôsledku skoršej diagnostiky rakoviny prsníka u používateľiek COC, biologických účinkov COC alebo kombinácie oboch. Rakovina prsníka diagnostikovaná u žien, ktoré niekedy užívali COC, býva v skoršom klinickom štádiu ako rakovina diagnostikovaná u žien, ktoré nikdy neužívali COC.

V zriedkavých prípadoch boli u používateľiek COC hlásené nezhubné nádory pečene a ešte zriedkavejšie zhubné nádory pečene. V ojedinelých prípadoch tieto nádory viedli k životohrožujúcemu vnútrobrušnému krvácaniu. V prípade silnej bolesti v hornej časti brucha, zväčšenej pečene alebo prejavov vnútrobrušného krvácania u používateľiek COC sa má v diferenciálnej diagnostike zväžiť možnosť hepatálneho nádoru.

Zhubné nádory môžu byť život ohrozujúce alebo smrteľné.

- **Iné ochorenia**

U žien s hypertriglyceridémiou alebo s jej rodinnou anamnézou môže byť pri užívaní COC zvýšené riziko pankreatitídy.

Aj keď u mnohých žien užívajúcich COC bolo hlásené malé zvýšenie krvného tlaku, klinicky významné zvýšenia sú zriedkavé. Ak sa však počas užívania COC objaví neustále zvýšený krvný tlak, je lepšie, aby lekár vysadil kombinovanú perorálnu antikoncepciu a preventívne liečil hypertenziu. Ak je to považované za vhodné, môže sa v užívaní COC pokračovať, ak sa pomocou antihypertenznej liečby dajú dosiahnuť normotenzné hodnoty. Ak však počas užívania COC pri už existujúcej hypertenzii, neustále zvýšené hodnoty krvného tlaku alebo významné zvýšenie krvného tlaku adekvátne nereagujú na antihypertenznú liečbu, musí sa COC vysadiť.

Bolo hlásené, že sa vyskytnú alebo zhoršia nasledujúce stavy pri tehotenstve aj pri užívaní COC, ale dôkazy o asociácii s užívaním COC nie sú presvedčivé: žltacka a/alebo svrbenie súvisiace s cholestázou, cholelitiázou, porfýriou, systémovým lupus erythematosus, hemolyticko-uremickým syndrómom, Sydenhamova chorea, herpes gestationis, otoskleróza - strata sluchu.

Akútne alebo chronické poruchy funkcie pečene môžu vyžadovať prerušenie užívania COC, kým sa markery pečenných funkcií nevrátia k normálu. Opakovanie cholestatického ikteru a/alebo cholestatického svrbenia, ktoré sa predtým vyskytlo počas tehotenstva alebo počas predchádzajúceho užívania pohlavných steroidov, si vyžaduje prerušenie užívania COC.

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

Počas užívania COC bolo hlásené zhoršenie epilepsie, Crohnovej choroby a ulceróznej kolitídy.

Ojedinele sa môže objaviť chloazma, a to najmä u žien s *chloasma gravidarum* v anamnéze. Ženy s predispozíciou na chloazmu sa preto majú počas užívania COC vyhýbať priamemu slnečnému žiareniu alebo ultrafialovému žiareniu.

Depresívna nálada a depresia sú dobre známe nežiaduce účinky užívania hormonálnej antikoncepcie (pozri časť 4.8). Depresia môže byť vážna a je dobre známym rizikovým faktorom pre samovražedné správanie a samovraždu. Ženám sa má odporučiť, aby kontaktovali svojho lekára v prípade zmien nálady a depresívnych príznakov, a to aj krátko po začatí liečby.

U žien s dedičným a získaným angioedémom môžu exogénne estrogény vyvolať alebo zhoršiť príznaky angioedému.

Lekárske vyšetrenie/konzultácia

Pred začatím užívania alebo opätovným nasadením Paoletty sa má vyšetriť kompletná zdravotná anamnéza (vrátane rodinnej anamnézy) a musí sa vylúčiť gravidita. Má sa zmerať krvný tlak a vykonať zdravotná prehliadka na základe kontraindikácií (pozri časť 4.3) a upozornení (pozri časť 4.4). Je dôležité ženu upozorniť na informácie o venóznei a arteriálnej trombóze vrátane rizika užívania Paoletty v porovnaní s inými CHC, o príznakoch VTE a ATE, o známych rizikových faktoroch a o tom, čo robiť v prípade podozrenia na trombózu.

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

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

K výraznému zlepšeniu prejavov akné zvyčajne dôjde až po 3. cykle. Zlepšenie akné si zvyčajne vyžaduje najmenej 3 mesiace liečby.

Znížená účinnosť

Účinnosť COC môže byť znížená napr. v prípade vynechania tabliet (pozri časť 4.2), pri gastrointestinálnych poruchách (pozri časť 4.2) alebo pri súbežnom užívaní s inými liekmi (pozri časť 4.5).

Znížená kontrola cyklu

So všetkými COC sa môže vyskytnúť nepravidelné krvácanie (špinenie alebo intermenštruačné krvácanie), predovšetkým v priebehu prvých mesiacov užívania. Preto hodnotenie nepravidelného krvácania má význam iba po adaptačnom období trvajúcom asi tri cykly.

Ak krvácanie alebo nepravidelné krvácanie pretrváva alebo sa vyskytuje po predtým pravidelných cykloch, potom sa majú zvážiť nehormonálne príčiny a urobiť primerané diagnostické opatrenia na vylúčenie malignity alebo tehotenstva. Môže byť indikovaná aj kyretáž.

U niektorých žien sa nemusí dostaviť krvácanie z vysadenia počas intervalu bez tabliet. Ak bolo COC užívané podľa usmernení uvedených v časti 4.2, je nepravdepodobné, že žena je gravidná. Ak však COC nebolo užívané podľa týchto usmernení pred prvým vynechaným krvácaním z vysadenia alebo ak nedošlo ku krvácaniu z vysadenia dvakrát, musí sa vylúčiť možnosť gravidity pred pokračovaním užívaní COC.

Paoletta obsahuje laktózu

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

4.5 Liekové a iné interakcie

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

Účinky ďalších liekov na užívanie Paoletty

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

Manažment

Indukcia enzýmov môže byť pozorovaná už po niekoľkých dňoch liečby. Maximálna indukcia enzýmov je zvyčajne dosiahnutá v priebehu niekoľkých týždňov. Počas 4 týždňov od ukončenia liečby liekom môže enzýmová indukcia pretrvávajúť.

Krátkodobá liečba

Ženy liečené liekmi indukujúcimi enzýmy majú dočasne okrem COC používať navyše bariérovú alebo inú metódu antikoncepcie. Bariérová metóda sa musí používať počas celého obdobia súbežnej liečby liekom a počas 28 dní od jej ukončenia.

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

Dlhodobá liečba

Ženám dlhodobo liečeným liečivami indukujúcimi enzýmy sa odporúča iná, spoľahlivá nehormonálna metóda antikoncepcie.

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

Barbituráty, karbamazepín, fenytoín, primidón, rifampicín, efavirenz a pravdepodobne aj felbamát, grizeofulvín, oxkarmazepín, topiramát a produkty obsahujúce rastlinný prípravok ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*).

Lieky, ktoré zvyšujú gastrointestinálnu motilitu, napr. metoklopramid, môžu znížiť koncentráciu Paoletty v sére.

Látky s premenlivým vplyvom na klírens kombinovanej perorálnej antikoncepcie

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

Z toho dôvodu je nevyhnutné oboznámiť sa so súhrnom charakteristických vlastností (preskripčnými informáciami) súbežne podávaných HIV/HCV liekov, aby sa identifikovali možné interakcie a akékoľvek súvisiace odporúčania. V prípade pochybností má žena liečená inhibítormi proteáz alebo nenukleozidovými inhibítormi reverznej transkriptázy používať dodatočnú bariérovú metódu antikoncepcnej ochrany.

Látky znižujúce klírens COC (inhibítory enzýmov):

Dienogest je substrátom cytochrómu P450 (CYP) 3A4.

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

Bolo preukázané, že etorikoxib v dávkach 60 až 120 mg/deň zvyšuje plazmatické koncentrácie etinylestradiolu 1,4- až 1,6-násobne, ak sa podáva súbežne s COC obsahujúcim 0,035 mg etinylestradiolu.

Vplyv Paoletty na iné lieky

COC môžu ovplyvňovať metabolizmus niektorých ďalších liečiv. V súlade s tým môžu plazmatické a tkanivové koncentrácie buď stúpať (napr. cyklosporín), alebo klesať (napr. lamotrigín).

Na základe údajov *in vitro* je však nepravdepodobná inhibícia CYP enzýmov dienogestom, ak sa používa v terapeutických dávkach.

In vitro je etinylestradiol reverzibilným inhibítorom CYP2C19, CYP1A1 a CYP1A2 a pevne viazaným inhibítorom CYP3A4/5, CYP2C8 a CYP2J2. V klinických štúdiách neviedlo podávanie hormonálnej antikoncepcie obsahujúcej etinylestradiol k žiadnemu alebo iba k miernemu zvýšeniu plazmatických koncentrácií substrátov CYP3A4 (napr. midazolam), zatiaľ čo plazmatické koncentrácie substrátov CYP1A2 môžu mierne stúpať (napr. teofylín) alebo mierne (napr. melatonín) a tizanidín).

Farmakodynamické interakcie

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

Užívateľky Paoletty musia preto prejsť na alternatívnu metódu antikoncepcie (napríklad na antikoncepciu obsahujúcu iba gestagén alebo na nehormonálne metódy) ešte pred začatím liečby vyššie uvedenými kombináciami liekov. Obnovenie užívania Paoletty je možné 2 týždne po ukončení liečby uvedenými kombináciami liekov.

Iné formy interakcií

Laboratórne testy

Užívanie steroidov môže ovplyvniť výsledky určitých laboratórnych testov. Medzi tieto patria: biochemické parametre funkcie pečene, štítnej žľazy, nadobličiek a obličiek, plazmatické hladiny (nosičových) proteínov (napr. kortikosteroidy viažucich globulínov) a lipidových/lipoproteínových frakcií, parametre metabolizmu sacharidov a parametre koagulácie a fibrinolýzy. Zmeny však zvyčajne zostávajú v rozmedzí referenčných laboratórnych hodnôt.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Paoletta nie je indikovaná počas gravidity.

Ak sa vyskytne gravidita počas užívania Paoletty, liek sa musí okamžite vysadiť. Rozsiahle epidemiologické štúdie neodhalili zvýšené riziko vrodených chýb u detí, ktoré sa narodili ženám užívajúcim COC pred graviditou, ani teratogénny účinok, keď bolo COC užívané neúmyselne počas gravidity.

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

Dojčenie

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

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie sledujúce účinky na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. U používateľiek COC neboli pozorované žiadne účinky na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje..

4.8 Nežiaduce účinky

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

Závažné nežiaduce reakcie sú arteriálny a venózný tromboembolizmus.

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

Frekvencie nežiaducich účinkov pri užívaní Paoletty v indikáciách perorálna antikoncepcia a liečba miernej formy akné v klinických skúšaních (n = 4,942) sú uvedené v nasledujúcej tabuľke.

Informácie o frekvencii možných nežiaducich účinkov vychádzajú z nasledujúcich kategórií:

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

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

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

Veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$)

Neznáme (z dostupných údajov)

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

Trieda orgánových systémov (MedDra)	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme
Infekcie a nákazy		vaginitída/ vulvovaginitída, vaginálna kandidóza alebo vulvovaginálne kvasinkové infekcie	Salpingooforitída, infekcie močových ciest, cystitída, mastitída, cervicitída, mykotické infekcie nazývané kandidóza, herpes labialis, chrípka, bronchitída, sinusitída, infekcie horných dýchacích ciest, vírusová infekcia	
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifických novotvarov (cysty a polypy)			maternicové leiomyómy, lipóm na prsníku	
Poruchy krvi a lymfatického systému			anémia	
Poruchy imunitného systému			hypersenzitivita	exacerbácia príznakov dedičného a získaného angioedému

Trieda orgánových systémov (MedDra)	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme
Poruchy endokrinného systému			virilizmus	
Poruchy metabolizmu a výživy		zvýšená chuť do jedla	anorexia	
Psychické poruchy		depresívna nálada	depresia, mentálne poruchy, insomnia, poruchy spánku, agresivita	zmeny nálady, znížené libido, zvýšené libido
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy	migréna, závrat	ischemická mŕtvica, mozgovocievne ochorenia, dystónia	
Poruchy oka			suchosť oka, podráždenie oka, oscilopsia, zhoršenie videnia	neznášanlivosť kontaktných šošoviek
Poruchy ucha a labyrintu			náhla strata sluchu, tinitus, vertigo, poškodenie sluchu	
Poruchy srdca a srdcovej činnosti			kardiovaskulárne ochorenia, tachykardia ¹	
Poruchy ciev		hypotenzia, hypertenzia	tromboflebitída, VTE alebo ATE / pľúcna embólia, diastolická hypertenzia, ortostatická hypotenzia, návaly tepla, varikózne žily, poruchy žíl, bolesť žíl	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína			astma, hyperventilácia	
Poruchy gastrointestinálneho traktu		bolesť brucha ² , nauzea, vracanie, hnačka	gastritída, enteritída, dyspepsia	
Poruchy kože a podkožného tkaniva		akné, alopecia, vyrážka ³ , svrbenie ⁴	alergická dermatitída, atopická dermatitída/ ekzém, ekzém psoriáza, hyperhidróza, chloazma, porucha pigmentácie/ hyperpigmentácia, seborea, tvorba lupín, hirsutizmus, zmeny na koži, kožné reakcie, koža pripomínajúca pomarančovú kôru, kožný névus	žihľavka, nodózný erytém, multiformný erytém
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva			bolesť chrbta, muskuloskeletárne ťažkosti, myalgia, bolesť v končatinách	

Trieda orgánových systémov (MedDra)	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	bolesť prsníkov ⁵	Nepravidelné menštruačné krvácanie ⁶ , metrorágia ⁷ , zväčšenie prsníkov ⁸ , opuch prsníkov, dysmenorea, vaginálny výtok, ovariálne cysty, bolesť panvy	cervikálna dysplázia, cysta na vajíčkovode alebo vaječníku, bolesť vajíčkovodu alebo vaječníka, cysty v prsníkoch, fibrocystové ochorenie prsníkovej žľazy, dyspareunia, galaktorea, poruchy menštruácie	výtok z prsníka
Vrodené, familiárne a genetické poruchy			manifestácia asymptomatického prídavného prsníka	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		únava ⁹	bolesť na hrudníku, periférny edém, ochorenie podobné chrípke, zápal, horúčka, podráždenosť	zadržovanie tekutín
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		zmeny telesnej hmotnosti ¹⁰	zvýšené krvné triglyceridy, hypercholesterolémia	

¹ vrátane zvýšenej tepovej frekvencie

² vrátane bolesti v horenej a dolnej časti brucha, nepríjemného pocitu v bruchu, plynatosti

³ vrátane makulárnej vyrážky

⁴ vrátane generalizovaného pruritu

⁵ vrátane nepríjemného pocitu v prsníkoch a citlivosti prsníkov

⁶ vrátane menorágie, hypomenorey, oligomenorey a amenorey

⁷ pozostávajúci z krvácania z pošvy a metrorágie

⁸ vrátane opuchu prsníkov / opuchu

⁹ vrátane asténie a malátnosti

¹⁰ vrátane zvýšenia, zníženia a kolísania telesnej hmotnosti

* Frekvencia odhadovaná z epidemiologických štúdií zahŕňajúcich skupinu kombinovanej antikoncepcie.

„Venózne a arteriálne tromboembolické udalosti“ sumarizujú tieto lekárske jednotky:

Periférna hlboká venózna oklúzia, trombóza a embólia / pľúcna vaskulárna oklúzia, trombóza, embólia a srdcový infarkt / infarkt myokardu / cerebrálny infarkt a vaskulárna príhoda nie sú špecifikované ako krvácavé.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Ďalej sú uvedené nežiaduce reakcie s veľmi nízkou frekvenciou alebo oneskoreným nástupom príznakov súvisiacich so skupinou kombinovaných perorálnych kontraceptív (pozri tiež časti 4.3 a 4.4).

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

Nádory

- Výskyt diagnózy rakoviny prsníka je mierne vyšší u používateľiek COC. Keďže rakovina prsníka je u žien mladších ako 40 rokov zriedkavá, zvýšený počet je malý v porovnaní s celkovým rizikom rakoviny prsníka. Súvislosť s používaním COC nie je známa.
- Nádory pečene (benígne a malígne).

- Rakovina krčka maternice.

Ďalšie ochorenia

- Ženy s hypertriglyceridémia (zvýšené riziko pankreatitídy pri užívaní COC).
- Hypertenzia.
- Výskyt alebo zhoršenie stavov, ktorých súvislosť s užívaním COC nie je objasnená: žltacka a/alebo svrbenie súvisiace s cholestázou, tvorba žlčových kameňov, porfýria, systémový lupus erythematosus; hemolyticko-uremický syndróm; Sydenhamova chorea; herpes gestationis; strata sluchu spôsobená otosklerózou.
- U žien s dedičným angioedémom môžu exogénne estrogény vyvolať alebo zhoršiť príznaky angioedému.
- Poruchy funkcie pečene.
- Zmeny v tolerancii glukózy alebo ovplyvnená periférna inzulínová rezistencia.
- Crohnova choroba, ulcerózna kolitída.
- Chloazma.

Interakcie

Medzimenštruálne krvácanie a/alebo zlyhanie antikoncepcnej ochrany môže byť následkom interakcie iných liekov (induktory enzýmov) s perorálnou antikoncepciou (pozri časť 4.5).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

4.9 Predávkovanie

Nie sú správy o závažných škodlivých účinkoch z predávkovania. Môžu sa vyskytnúť nasledujúce príznaky: nevoľnosť, zvracanie a vaginálne krvácanie. Krvácanie z vysadenia sa môže vyskytnúť aj u mladých dievčat, ktoré ešte nemajú menštruáciu a náhodne užili tento liek. Neexistujú antidotá a ďalšia liečba by mala byť symptomatická.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Pohlavné hormóny a modulátory genitálneho systému, Gestagény a estrogény, fixné kombinácie
ATC kód: G03AA16

Antikoncepcný účinok Paoletty je založený na interakcii rôznych faktorov, z ktorých najdôležitejšie sú inhibícia ovulácie a zmeny v sekrécii krčka maternice.

Dienogest

Dienogest, progestagénna zložka Paoletty, je derivát 19-nortestosterónu, *in vitro* sa viaže na progesterónové receptory s 10 až 30-krát nižšou afinitou ako iné syntetické gestagény. *In vivo* údaje u zvierat ukázali silný progestogénny účinok a antiandrogénny účinok. Dienogest je silný progestagén a považuje sa za jediný derivát nortestosterónu s antiandrogénnou aktivitou. Dôkazy o tejto antiandrogénnej aktivite sa preukázali v klinickom skúšaní s pacientmi trpiacimi zápalovým akné vulgaris.

Dienogest tiež vykazuje priaznivý lipidový profil so zvýšením HDL zložky.

Dienogest nemá žiadne významné androgénne, mineralokortikoidné alebo glukokortikoidné účinky *in vivo*.

Etinylestradiol

Etinylestradiol je syntetický estrogén so silnými účinkami pri perorálnom podávaní. Etinylestradiol má proliferatívne účinky na epitel ženských pohlavných orgánov, rovnako ako prírodný estradiol. Stimuluje tvorbu cervikálneho hlienu krčka maternice, znižuje jeho viskozitu a zvyšuje jeho fibrozitu. Etinylestradiol podporuje rast *ductus lactiferi* a inhibuje laktáciu. Etinylestradiol stimuluje retenciu extracelulárnej tekutiny. Etinylestradiol ovplyvňuje parametre metabolizmu lipidov a sacharidov, hemostázu, systém renín-angiotenzín-aldosterón a hladinu väzbových proteínov v sére.

Riziko endometria a karcinómu vaječníkov sa znižuje použitím vyšších dávok COC (50 µg etinylestradiolu). Ak to platí aj pre nižšie dávky COC, musí sa ešte potvrdiť.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

- *Etinylestradiol*

Absorpcia

Perorálne podaný etinylestradiol sa absorbuje rýchlo a úplne. Maximálne sérové koncentrácie, približne 67 pg/ml, sa dosiahnu za 1,5 - 4 hodiny po podaní tablety Paoletta.

V priebehu absorpcie a prvého priechodu pečeňou sa etinylestradiol v značnej miere metabolizuje, v dôsledku čoho je priemerná perorálna biologická dostupnosť asi 44 %.

Distribúcia

Etinylestradiol sa výrazne, ale nešpecificky viaže na sérový albumín (približne 98 %) a indukuje zvýšenie sérovej koncentrácie globulínu viažuceho pohlavné hormóny (sexual hormone binding globulín, SHBG). Celkový distribučný objem etinylestradiolu je 2,8 – 8,6 l/kg.

Biotransformácia

Etinylestradiol podlieha presystémovej konjugácii v sliznici tenkého čreva a v pečeni. Etinylestradiol sa metabolizuje najmä aromatickou hydroxyláciou, ale v tomto procese vznikajú rôzne hydroxylované a metylované metabolity, ktoré sú prítomné v sére ako voľné metabolity alebo ako glukurónové a sulfátové konjugáty. Etinylestradiol prechádza enterohepatálnou cirkuláciou.

Eliminácia

Sérové hladiny etinylestradiolu klesajú v dvoch fázach, charakterizovaných polčasmi s dĺžkou 1 hodiny a 10 – 20 hodín. Etinylestradiol sa v nezmenenej forme nevylučuje. Metabolity etinylestradiolu sa vylučujú močom a žlčou v pomere 4:6. Polčas eliminácie metabolitu je asi 1 deň.

Farmakokinetický vzťah

Rovnovážny stav sa dosiahne v druhej polovici liečebného cyklu, keď hladina liečiva v sére je približne dvojnásobná v porovnaní s hladinou po prvej dávke.

- *Dienogest*

Absorpcia

Po perorálnom podaní sa dienogest absorbuje rýchlo a takmer úplne. Maximálna koncentrácia v sére 51 ng/ml sa dosiahne asi za 2,5 hodiny po jednorazovom podaní jednej tablety. V kombinácii s etinylestradiolom je jeho absolútna biologická dostupnosť asi 96 %.

Distribúcia

Dienogest sa viaže na sérový albumín a neviaže sa na globulín viažuci pohlavné hormóny (SHBG), ani na globulín viažuci kortikosteroidy (corticosteroid-binding globulín, CBG). Okolo 10 % celkovej koncentrácie liečiva v sére je prítomné ako voľný steroid, 90 % sa nešpecificky viaže na albumín. Zvýšenie SHBG vyvolané etinylestradiolom nemá vplyv na väzbu dienogestu na sérové proteíny. Zdanlivý distribučný objem dienogestu je v rozmedzí 37 až 45 l.

Biotransformácia

Dienogest sa metabolizuje hlavne hydroxyláciou a konjugáciou za tvorby endokrinologicky prevažne inaktívnych metabolitov. Tieto metabolity sú veľmi rýchlo z plazmy eliminované, takže okrem

nezmeneného dienogestu nie je možné v ľudskej plazme detegovať žiadne významné množstvo metabolitov. Celkový klírens (Cl/F) po jednorazovej dávke je 3,6 l/h.

Eliminácia

Dienogest má polčas rozpadu 8,5-10,8 hodín. Iba nepatrné množstvá dienogestu sa renálne vylučujú v nezmenenej forme. Metabolity dienogestu sa vylučujú močom a žľou v pomere 3:1. Eliminačný polčas metabolitov je 14,4 hodiny.

Rovnovážny stav

Farmakokinetika dienogestu nie je ovplyvňovaná hladinami SHBG. Po každodennom podávaní sérové hladiny liečiva stúpnu asi 1,5 krát a rovnovážny stav sa dosiahne asi po 4 denných dávkach.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých štúdií toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicitu a karcinogénneho potenciálu a reprodukčnej toxicity, neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Je však nutné si uvedomovať, že pohlavné steroidy môžu podporovať rast určitých hormonálne dependentných tkanív a nádorov.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

monohydrát laktózy
stearát horečnatý
kukuričný škrob
povidón K-30

Filmová vrstva:

hypromelóza 2910
makrogol 400 (PEG)
oxid titaničitý (E 171)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 30 °C.
Blister uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC/PVDC/Al blister obsahujúci 1 x 21, 3 x 21, 6 x 21 filmom obalených tabliet

Blistrové balenia môžu byť dodávané s nosičom blistra.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Adamed Czech Republic s.r.o.
Thámová 137/16
186 00 Praha 8 - Karlín
Česká republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

17/0079/15-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 2. marca 2015
Dátum posledného predĺženia registrácie: 15. apríla 2019

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

11/2022