

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Jeanine

2 mg/0,03 mg obalené tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá obalená tableta obsahuje 2 mg dienogestu a 0,030 mg etinylestradiolu

#### Pomocné látky so známym účinkom:

Každá tableta obsahuje 28,72 mg monohydrátu laktózy čo zodpovedá 27,29 mg laktózy; 1,65 mg glukózy a 23,69 mg sacharózy, pozri časť 4.4.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Obalená tableta

Tablety sú biele, okrúhle s vypuklými povrchmi.

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

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

##### **Ako užívať Jeanine**

Pri správnom užívaní perorálnej antikoncepcie (combined oral contraceptive - COC) je miera zlyhania asi 1 % ročne. Ak sa kontraceptívum zabudne užiť alebo sa užíje nesprávne, miera zlyhania sa môže zvýšiť.

Tablety sa musia užívať každý deň v približne rovnaký čas, v poradí naznačenom na blistri. Zapíjajú sa podľa potreby malým množstvom tekutiny. Počas 21 po sebe nasledujúcich dní sa užíva jedna tableta denne. Užívanie z ďalšieho balenia začína po sedemdňovom intervale bez užívania tabliet. Počas tejto

doby obvykle dôjde ku krvácaniu z vysadenia, ktoré sa zvyčajne objaví na 2. až 3. deň po užití poslednej tablety a nemusí skončiť pred začatím užívania tabliet z ďalšieho balenia.

Viditeľné zlepšenie stavu akné sa zvyčajne prejaví najskôr po troch mesiacoch a ďalšie zlepšenie sa hlásilo po šiestich mesiacoch liečby. Na posúdenie toho, či je potrebné v liečbe pokračovať, sa má stav u žien hodnotiť po troch až šiestich mesiacoch od začiatku liečby a následne v pravidelných intervaloch.

### **Ako začať s užívaním Jeanine**

- *Ak sa predtým hormonálna antikoncepcia nepoužila (v predchádzajúcom mesiaci)*

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

- *Prechod z inej kombinovanej hormonálnej antikoncepcie (kombinovaná perorálna antikoncepcia, vaginálny krúžok alebo transdermálna náplast')*

Používateľka má prednostne začať užívať Jeanine deň po užití poslednej aktívnej tablety (poslednej tablety obsahujúcej liečivo) jej predošlej COC, ale najneskôr v deň, ktorý nasleduje po zvyčajnom intervale bez užívania tabliet alebo po období užívania placebo tabliet predchádzajúcej COC. Ak sa predtým používal antikoncepčný vaginálny krúžok alebo transdermálna náplast', používateľka má začať užívať Jeanine najlepšie v deň odstránenia, ale najneskôr v deň plánovanej ďalšej aplikácie.

- *Prechod z metódy používajúcej len gestagén (tableta, injekcia, implantát obsahujúce len gestagén) alebo z vnútromaternicového telieska uvoľňujúceho len gestagén (IUS).*

Z tablety obsahujúcej len gestagén môže žena prejsť na užívanie Jeanine kedykoľvek (z implantátu alebo IUS v deň jeho vyňatia, z injekcie v deň, kedy by sa mala aplikovať ďalšia injekcia), ale v každom z týchto prípadov jej treba odporučiť počas prvých 7 dní užívania tabliet použiť navyše bariérovú metódu.

- *Užívanie po potrate v prvom trimestri*

Používateľka môže začať užívať tablety okamžite. V tomto prípade nemusí používať ďalšie antikoncepčné opatrenia.

- *Užívanie po pôrode alebo potrate v druhom trimestri*

Používateľke treba odporučiť, aby začala užívať liek medzi 21. až 28. dňom po pôrode alebo po potrate v druhom trimestri. Keď začne užívať liek neskôr, má byť poučená, aby počas prvých 7 dní použila navyše bariérovú metódu antikoncepcie. Ak však už predtým došlo k pohlavnému styku, musí sa pred začatím užívania COC vylúčiť gravidita alebo používateľka musí vyčkať na prvé menštruačné krvácanie.

### **Postup pri vynechaní tabliet**

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

Ak sa používateľka oneskorí s užitím ktorejkoľvek tablety o **viac ako 12 hodín**, antikoncepčná ochrana môže byť znížená. Postup pri vynechaní tabliet sa môže riadiť podľa nasledovných dvoch základných pravidiel:

1. Užívanie tabliet sa nesmie nikdy prerušiť na dlhšie ako 7 dní
2. Na dosiahnutie zodpovedajúcej supresie osi hypotalamus-hypofýza-ovária sa vyžaduje nepretržité sedemdňové užívanie tabliet.

V súlade s tým sa v bežnej praxi môžu poskytnúť nasledujúce odporúčania:

- 1. týždeň

Používateľka musí užiť poslednú vynechanú tabletu hneď ako si spomenie, aj keby to znamenalo užitie dvoch tabliet súčasne. Potom pokračuje v užívaní tabliet vo zvyčajnom čase. Navyiac je potrebné používať v nasledujúcich siedmich dňoch bariérovú metódu antikoncepcie, akou je napr. prezervatív. Ak došlo v predchádzajúcich siedmich dňoch k pohlavnému styku, musí sa uvážiť možnosť gravidity. Čím viac tabliet sa vynechalo a čím viac sa vynechanie užitia blíži k pravidelnému intervalu bez užívania, tým vyššie je riziko gravidity.

- 2. týždeň

Používateľka musí užiť poslednú vynechanú tabletu hneď ako si spomenie, aj keby to znamenalo užitie dvoch tabliet súčasne. Potom pokračuje v užívaní tabliet vo zvyčajnom čase. Ak žena užívala tablety počas siedmich dní pred prvou vynechanou tabletou správne, ďalšie antikoncepcné opatrenia nie sú potrebné. Avšak ak vynechala viac ako jednu tabletu, musí sa jej odporučiť použitie ďalšieho antikoncepcného opatrenia po dobu siedmich dní.

- 3. týždeň

Vzhľadom na nastávajúci interval bez užívania tabliet je bezprostredné riziko zníženia spoľahlivosti antikoncepcie. Aj tak však možno upravením schémy užívania predísť zníženiu antikoncepcnej ochrany. Ak sa pacientka bude riadiť niektorým z dvoch nasledovných možných postupov, nie je potrebné používať ďalšie antikoncepcné opatrenia za predpokladu, že počas siedmich dní pred vynechaním prvej tablety žena užila všetky tablety správne. Ak to tak nie je, musí používateľka zvoliť prvú z nasledujúcich dvoch možností a použiť navyše ďalšie antikoncepcné opatrenia počas nasledujúcich siedmich dní.

1. Používateľka musí užiť poslednú vynechanú tabletu hneď ako si spomenie, aj keby to znamenalo užitie dvoch tabliet súčasne. Potom pokračuje v užívaní tabliet vo zvyčajnom čase. Užívanie z nasledujúceho blistra musí začať okamžite po využití predchádzajúceho blistra, t.j. medzi baleniami nie je žiadna prestávka. Krvácanie z vysadenia sa pravdepodobne nedostaví pred doužívaním tabliet z druhého balenia, ale počas užívania tabliet môže nastať špinenie alebo medzimenštruačné krvácanie.

2. Používateľke možno tiež poradiť, aby prerušila užívanie tabliet zo súčasne používaného blistra. Potom musí dodržať interval najviac siedmich dní bez užívania tabliet vrátane dní, kedy sa tablety vynechali a následne pokračuje v užívaní tabliet z ďalšieho blistra.

Ak používateľka zabudne užiť tablety a následne sa nedostaví krvácanie z vysadenia v prvom normálnom intervale bez užívania tabliet, musí sa zvážiť možnosť gravidity.

### **Postup v prípade gastrointestinálnych ťažkostí**

V prípade závažných gastrointestinálnych ťažkostí (napr. vracania alebo silnej hnačky) nemusí byť vstrebávanie úplné a musia sa prijať ďalšie antikoncepcné opatrenia. Ak počas 3-4 hodín po užití tablety dôjde k vracaniu, postupujte podľa pokynov uvedených v časti 4.2. „Postup pri vynechaní tabliet“. Ak žena nechce narušiť zvyčajnú schému užívania tabliet, musí užiť navyše tabletu (tablety) z ďalšieho blistra.

### **Ako posunúť krvácanie z vysadenia**

Ak si používateľka praje oddaliť menštruáciu, musí pokračovať v užívaní tabliet z ďalšieho blistra Jeanine bez prestávky. Oddaľovať menštruáciu možno až do využívania druhého balenia. Počas tohto času sa u ženy môže objaviť medzimenštruačné krvácanie alebo špinenie. Po zvyčajnom sedemdňovom intervale bez užívania tabliet sa potom obnoví pravidelné užívanie Jeanine.

Ak si používateľka praje presunúť menštruáciu na iný deň v týždni, než na aký je zvyknutá v doterajšej schéme užívania, možno jej odporučiť, aby skrátila prichádzajúci interval bez užívania tabliet o toľko dní, o koľko si praje. Čím kratší bude interval, tým väčšie je riziko, že nedôjde ku krvácaniu z vysadenia a že počas užívania nasledujúceho balenia sa vyskytne medzimenštruačné krvácanie a špinenie (podobne ako pri oddialení menštruácie).

## Osobitné populácie

### *Pediatrická populácia*

Jeanine je indikovaná až po menarché.

### *Staršie ženy*

Neaplikovateľné. Jeanine nie je indikovaná po menopauze.

### *Pacientky s poruchou funkcie pečene*

U žien so závažným ochorením pečene je Jeanine kontraindikovaná (pozri časť 4.3 „Kontraindikácie“).

### *Pacientky s poruchou funkcie obličiek*

Jeanine nebola skúmaná osobitne u pacientok s poruchou funkcie obličiek. Dostupné údaje nenaznačujú potrebu zmeny užívania Jeanine v tejto populácii.

### Spôsob podávania

Na perorálne použitie

## 4.3 Kontraindikácie

Kombinovaná hormonálna antikoncepcia (CHC) sa nesmie používať v nasledujúcich podmienkach. Ak sa niektorý z týchto stavov objaví prvýkrát v priebehu používania CHC, používanie sa musí okamžite prerušiť.

- Prítomnosť alebo riziko vzniku venózneho tromboembólie (VTE)
  - Venózna tromboembólia - prítomná VTE (liečená antikoagulantami) alebo v anamnéze (napr. trombóza hlbokých žíl [DVT] alebo pľúcna embólia [PE]).
  - Známa dedičná alebo získaná predispozícia na vznik venózneho tromboembólie, ako napríklad rezistencia voči APC (vrátane faktora V Leiden), deficiencia antitrombínu-III, deficiencia proteínu C, deficiencia proteínu S.
  - Závažný chirurgický zákrok s dlhodobou imobilizáciou (pozri časť 4.4).
  - Vysoké riziko vzniku venózneho tromboembólie z dôvodu prítomnosti viacerých rizikových faktorov (pozri časť 4.4.)
- Prítomnosť alebo riziko vzniku arteriálnej tromboembólie (ATE)
  - Arteriálna tromboembólia - prítomná arteriálna tromboembólia, arteriálna tromboembólia v anamnéze (napríklad infarkt myokardu) alebo stav, ktorý je jej skorým príznakom (napríklad *angina pectoris*).
  - Cievne mozgové ochorenie - prítomná cievna mozgová príhoda, cievna mozgová príhoda v anamnéze alebo stav, ktorý je jej skorým príznakom (napríklad prechodný ischemický záchvat, TIA).

- Známa dedičná alebo získaná predispozícia na vznik arteriálnej tromboembólie, ako napríklad hyperhomocysteinémia a antifosfolipidové protilátky (antikardiolipínové protilátky, lupusové antikoagulancium).
- Migréna s ložiskovými neurologickými symptómami v anamnéze.
- Vysoké riziko vzniku arteriálnej tromboembólie z dôvodu viacerých rizikových faktorov (pozri časť 4.4) alebo prítomnosti jedného závažného rizikového faktora, ako napríklad:
  - diabetes mellitus s cievnymi symptómami,
  - závažná hypertenzia,
  - závažná dyslipoproteínémia
- Závažné ochorenie pečene, práve prebiehajúce alebo v anamnéze, až do návratu pečenevých funkcií na referenčné hodnoty.
- Existujúce nádory pečene alebo ich výskyt v anamnéze (benígne aj malígne).
- Diagnostikované malignity závislé od pohlavných steroidov alebo podozrenie na ne (napr. pohlavných orgánov alebo prsníka).
- Vaginálne krvácanie s nediagnostikovanou príčinou.
- Gravidita alebo podozrenie na ňu.
- Precitlivosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Súbežné užívanie Jeanine s liekmi obsahujúcimi ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir, s liekmi obsahujúcimi glekaprevir/pibrentasvir alebo sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir je kontraindikované (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 Jeanine sa má s danou ženou prekonzultovať.

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

- Poruchy cirkulácie

##### Riziko vzniku venóznej tromboembólie (VTE)

Používanie ktorejkoľvek kombinovanej hormonálnej antikoncepcie (CHC) zvyšuje riziko vzniku venóznej tromboembólie (VTE) v porovnaní jej nepoužívaním. **Lieky, ktoré obsahujú levonorgestrel, norgestimát alebo noretisterón, sú spojené s najnižším rizikom vzniku VTE. Iné lieky, ako napríklad Jeanine, môžu mať toto riziko až 1,6 násobne vyššie. Rozhodnutie používať ktorýkoľvek iný liek, ako liek s najnižším rizikom výskytu VTE, sa má urobiť len po konzultácii s danou ženou, aby sa zaručilo, že rozumie riziku výskytu VTE pri používaní Jeanine, ako jej aktuálne rizikové faktory ovplyvňujú toto riziko, a že riziko vzniku VTE je najvyššie v prvom roku používania. Sú taktiež aj určité dôkazy o tom, že sa toto riziko zvyšuje pri opakovanom 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.

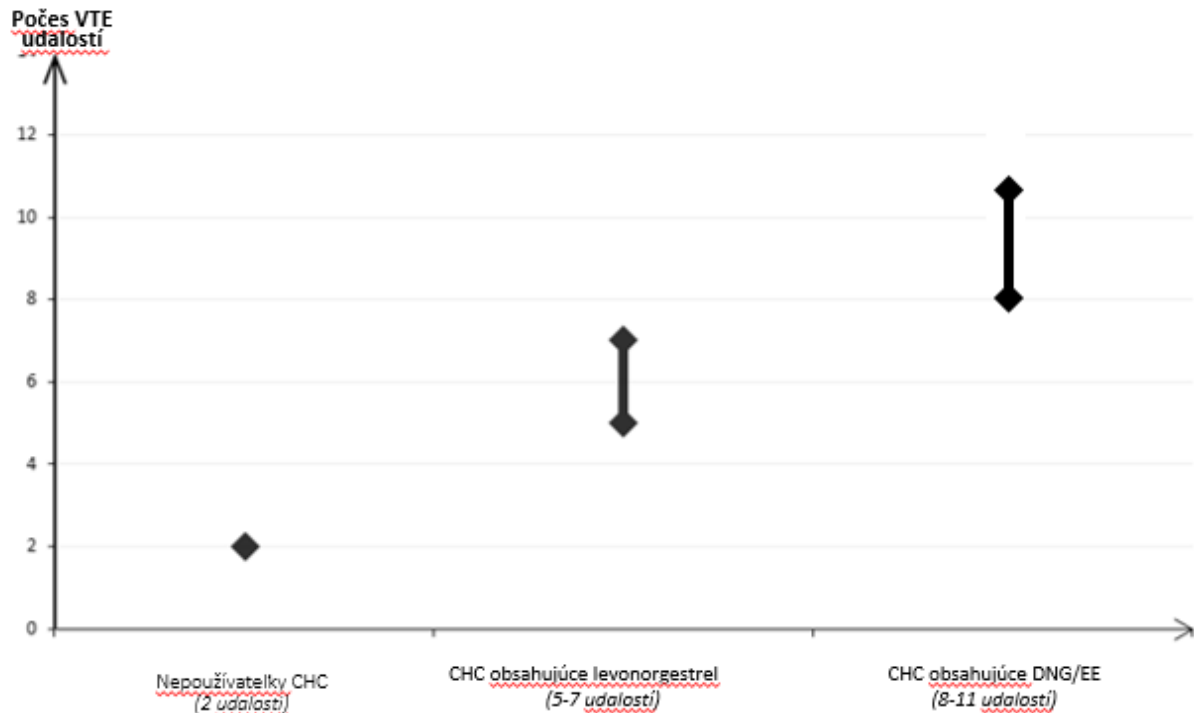
Odhaduje sa, že VTE sa vyskytne v priebehu jedného roka u približne 6<sup>1</sup> žien z 10 000 žien, ktoré používajú nízкодávkovú CHC obsahujúcu levonorgestrel.

Odhaduje sa<sup>2</sup>, že VTE sa vyskytne v priebehu jedného roka u približne 8 až 11 žien z 10 000 žien, ktoré používajú CHC obsahujúcu dienogest a etinylestradiol.

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

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

### Počet VTE udalostí u 10 000 žien počas jedného roka



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

### Rizikové faktory 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).

Jeanine 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 zväžiť jej celkové

<sup>1</sup> 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.

<sup>2</sup> Údaje z metaanalýzy odhadujú, že riziko VTE u užívateľiek Jeanine je mierne vyššie v porovnaní s užívateľkami COC obsahujúcimi levonorgestrel (pomer rizika 1,57 s rizikom v rozmedzí od 1,07 do 2,30)

riziko výskytu VTE. Ak sa pomer prínosov a rizík považuje za negatívny, CHC sa nesmie predpisovať (pozri časť 4.3).

**Tabuľka: Rizikové faktory pre vznik VTE**

<b>Rizikový faktor</b>	<b>Komentár</b>
Obezita (index telesnej hmotnosti nad 30 kg/m <sup>2</sup> )	Riziko sa výrazne zvyšuje so zvyšovaním BMI. Obzvlášť dôležité je to zväziť, ak sú prítomné aj ďalšie rizikové faktory.
Dlhodobá imobilizácia, závažný chirurgický zákrok, akýkoľvek chirurgický zákrok na nohách alebo panve, neurochirurgický zákrok alebo závažný úraz.  Poznámka: dočasná imobilizácia vrátane cestovania leteckou dopravou trvajúcou >4 hodiny môže byť tiež rizikovým faktorom pre vznik VTE, najmä u žien s ďalšími rizikovými faktormi.	V týchto prípadoch sa odporúča prerušiť používanie tablety (v prípade plánovaného chirurgického zákroku najmenej štyri týždne pred zákrokom) a pokračovať v ňom najskôr dva týždne po úplnom obnovení pohyblivosti. Má sa používať iný spôsob antikoncepcie, aby sa zabránilo neželanej gravidite. Ak sa užívanie Jeanine nepreruší včas, má sa zväziť antitrombotická liečba.
Pozitívna rodinná anamnéza (akýkoľvek výskyt venózne tromboembólie u súrodenca alebo rodiča, najmä v relatívne skorom veku, napr. do 50 rokov).	Ak existuje podozrenie na dedičnú predispozíciu, žena sa má pred rozhodnutím o používaní ktorejkoľvek CHC poradiť s odborným lekárom.
Iné zdravotné stavy spojené s VTE	Rakovina, systémový lupus erythematosus, hemolyticko-uremický syndróm, chronické zápalové ochorenie čriev (Crohnova choroba alebo ulcerózna kolitída) a kosáčikovitá anémia
Zvyšujúci sa vek	Najmä nad 35 rokov

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

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

**Príznaky VTE (trombóza hlbokých žíl a pľúcna embólia)**

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

Príznaky 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 hemoptyzou,
- 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 bežnejšie 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). Jeanine je kontraindikovaná, ak má žena jeden závažný alebo viacero rizikových faktorov vzniku ATE, ktoré ju vystavujú vysokému riziku vzniku arteriálnej trombózy (pozri časť 4.3). Ak má žena viac než jeden rizikový faktor, zvýšenie rizika môže byť väčšie než súčet jednotlivých faktorov - v takomto prípade sa má zväziť jej celkové riziko. Ak sa pomer prínosov a rizík považuje za negatívny, CHC sa nesmie predpisovať (pozri časť 4.3).

### **Tabuľka: Rizikové faktory vzniku ATE**

<b>Rizikový faktor</b>	<b>Komentár</b>
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 <sup>2</sup> ).	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, žena sa má pred rozhodnutím o používaní ktorejkoľvek CHC poradiť s odborným lekárom.
Migréna	Zvýšenie frekvencie alebo závažnosti migrény v priebehu používania CHC (čo môžu byť skoré príznaky cievnej mozgovej príhody) môže byť dôvodom na okamžité prerušenie používania lieku.
Ďalšie zdravotné stavy spojené s nežiaducimi vaskulárnymi udalosťami.	Diabetes mellitus, hyperhomocysteinémia, ochorenie srdcových chlopní a atriálna fibrilácia, dyslipoproteinémia a systémový lupus erythematosus.

### **Príznaky ATE**

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

Príznaky cievnej mozgovej príhody môžu zahŕňať:

- náhla strata citlivosti alebo slabosť tváre, ruky alebo nohy, najmä na jednej strane tela,
- náhle problémy s chôdzou, závrat, strata rovnováhy alebo koordinácie,
- náhla zmätenosť, problémy s rečou alebo jej porozumením,
- náhle problémy so zrakom jedného alebo oboch očí,
- náhla, závažná alebo dlhodobá bolesť hlavy bez známej príčiny,



- strata vedomia alebo mdloba so záchvatom kŕčov alebo bez neho.

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

Príznaky infarktu myokardu (MI) môžu zahŕňať:

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

Najvýznamnejším rizikovým faktorom pre vznik rakoviny krčka maternice je pretrvávajúca infekcia ľudským papilomavírusom (HPV). Niektoré epidemiologické štúdie poukázali na to, že k tomuto zvýšenému riziku môže ďalej prispieť dlhodobé užívanie kombinovaných perorálnych antikoncepcií, naďalej však pretrváva rozdielnosť názorov na to, do akej miery sa tieto nálezy dajú pripísať napríklad cervikálnemu skríningu a sexuálnemu správaniu, vrátane používania bariérových antikoncepcií.

Metaanalýza 54 epidemiologických štúdií uvádza, že sa mierne zvýšilo relatívne riziko (RR=1,24) diagnostikovania rakoviny prsníka u žien počas užívania COC. 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 užívajú alebo užívali COC je v pomere k celkovému riziku rakoviny prsníka malý. Kauzalitu tieto štúdie nedokazujú. Pozorované zvýšenie rizika môže byť zapríčinené skoršou diagnózou rakoviny prsníka u používateľiek COC, biologickým účinkom COC alebo ich kombináciou. Rakovina prsníka diagnostikovaná u žien, ktoré niekedy COC užívali býva klinicky menej rozvinutá ako u žien, ktoré COC neužívali nikdy.

V zriedkavých prípadoch sa u žien užívajúcich COC vyskytli benígne a ešte zriedkavejšie malígne nádory pečene. V ojedinelých prípadoch viedli tieto nádory k život ohrozujúcemu intraabdominálnemu krvácaniu. V prípade výskytu silných bolestí v horenej časti brucha, zväčšenia pečene alebo prejavov intraabdominálneho krvácania u žien užívajúcich COC sa v diferenciálnej diagnóze musí uvažovať o nádore pečene.

Malignity môžu ohroziť život alebo mať dokonca fatálne následky.

- **Ostatné stavy**

U žien s hypertriglyceridémiou alebo ktoré majú toto ochorenie v rodinnej anamnéze sa v priebehu užívania COC môže zvýšiť riziko pankreatitídy.

Aj keď sa u mnohých žien užívajúcich COC zaznamenalo malé zvýšenie krvného tlaku, klinicky významný vzostup je zriedkavý. Ak sa však v priebehu užívania COC rozvinie klinicky závažná hypertenzia, je opodstatnené, ak lekár COC vysadí a lieči hypertenziu. Ak lekár uzná za vhodné, užívanie COC je možné obnoviť po dosiahnutí normotenzných hodnôt krvného tlaku antihypertenznou liečbou.

V súvislosti s graviditou a užívaním COC sa vyskytli alebo zhoršili nasledujúce stavy, ale potvrdenie súvislosti s COC je nepreukázané: žltacka a/alebo svrbenie súvisiace s cholestázou, žlčové kamene, porfýria, systémový lupus erythematosus, hemolyticko-uremický syndróm, Sydenhamova chorea, *herpes gestationis*, strata sluchu spôsobená otosklerózou.

Exogénne estrogény môžu vyvolať alebo zhoršiť symptómy dedičného a získaného angioedému.

Prerušenie užívania COC môže byť nevyhnutné pri akútnych a chronických poruchách pečenej funkcií až do doby, kým sa markery pečenej funkcií nevrátia na referenčné hodnoty. Recidíva cholestatickej žltacky a/alebo s cholestázou spojený pruritus, ktoré sa predtým objavili v tehotenstve alebo počas predchádzajúceho užívania pohlavných steroidov, vyžadujú prerušenie užívania COC.

Napriek tomu, že COC môžu mať vplyv na periférnu rezistenciu na inzulín a na glukózovú toleranciu, neexistuje dôkaz pre potrebu meniť liečebný režim u diabetičiek, užívajúcich nízкодávkové COC (s obsahom etinylestradiolu <0,05 mg). Diabetičky užívajúce COC musia však byť starostlivo sledované, najmä na začiatku užívania COC.

S užívaním COC môže mať súvislosť Crohnova choroba a ulcerózna kolitída.

Niekedy sa môže objaviť chloazma a to najmä u žien, ktoré majú v anamnéze *chloasma gravidarum*. Ženy so sklonom ku chloazme sa majú počas užívania COC vyhýbať expozícii slnečnému alebo ultrafialovému žiareniu.

Depresívna nálada a depresia sú známe nežiaduce účinky, ktoré sa vyskytujú pri používaní hormonálnej antikoncepcie (pozri časť 4.8). Depresia môže byť závažná a je všeobecne známym rizikovým faktorom pre samovražedné správanie a samovraždu. Ženám je potrebné odporučiť, aby v prípade výskytu zmien nálady a príznakov depresie kontaktovali svojho lekára, vrátane prípadov, kedy sa tieto príznaky objavia krátko po začatí liečby.

### **Lekárske vyšetrenia/konzultácie**

Pred začatím užívania alebo opätovným nasadením Jeanine 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 venózne a arteriálnej trombóze vrátane rizika užívania Jeanine v porovnaní s inými CHC, o príznakoch VTE a ATE, o známych rizikových faktoroch a o tom, čo robiť v prípade podozrenia na trombózu.

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

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

### **Zníženie účinnosti**

Účinnosť kombinovaných perorálnych antikoncepcií sa môže znížiť, ak sa vynechá užitie tablety (pozri časť 4.2), v prípade gastrointestinálnych ťažkostí (pozri časť 4.2.) alebo ak sa súčasne užívajú ďalšie lieky (pozri časť 4.5.).

### **Zníženie kontroly cyklu**

Pri užívaní ktoréhokolvek COC sa môže objaviť nepravidelné krvácanie (špinenie alebo medzimenštruačné krvácanie), a to predovšetkým počas prvých mesiacov užívania. Z tohto dôvodu má posúdenie nepravidelného krvácania zmysel až po adaptačnom intervale približne troch cyklov.

Ak nepravidelné krvácanie pokračuje alebo sa objaví po období pravidelných cyklov, musí sa zvážiť možnosť nehormonálnej príčiny a indikované sú zodpovedajúce diagnostické kroky na vylúčenie malignity alebo gravidity. Môžu zahŕňať aj kyretáž.

U niektorých žien nemusí dôjsť počas intervalu bez užívania tabliet ku krvácaniu z vysadenia. Ak sa COC užíva podľa pokynov opísaných v časti 4.2, je nepravdepodobné, že je žena gravidná. Ak sa však COC neužívalo pred prvým vynechaným krvácaním podľa týchto pokynov alebo ak nedošlo ku krvácaniu z vysadenia dva razy, musí sa pred ďalším užívaním COC vylúčiť gravidita.

### Pomocné látky

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

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

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

- Účinky ďalších liekov na užívanie Jeanine

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

#### Manažment

Indukcia enzýmov sa môže pozorovať už po niekoľkých dňoch liečby. Maximálna indukcia enzýmov je zvyčajne dosiahnutá do niekoľkých týždňov. Počas 4 týždňov od ukončenia liečby liekom môže enzýmová indukcia pretrvávajúť.

#### Krátkodobá liečba

Ženy užívajúce liečivá indukujúce enzýmy musia dočasne okrem COC používať navyše bariérovú alebo inú metódu antikoncepcnej ochrany. Bariérová metóda sa musí používať počas celého obdobia súbežnej liečby a počas 28 dní od jej ukončenia. Ak súbežné podávanie lieku trvá aj po využití tabliet z blistrového balenia COC, užívanie z ďalšieho balenia COC sa musí začať bez zvyčajného intervalu bez užívania tabliet.

#### Dlhodobá liečba

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

V literatúre boli popísané nasledujúce interakcie.

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

Barbituráty, bosentan, karbamazepín, fenytoín, primidón, rifampicín a liečivá určené na liečbu HIV ako ritonavir, nevirapín a efavirenz, a pravdepodobne aj felbamát, griseofulvín, oxkarbazepín, topiramát a produkty obsahujúce rastlinný prípravok ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*).

- *Látky s premenlivým vplyvom na klírens kombinovanej perorálnej antikoncepcie*  
Mnoho kombinácií inhibítorov HIV proteáz a nenukleozidových inhibítorov reverznej transkriptázy, vrátane kombinácií s HCV inhibítormi, môže v prípade súbežného podávania s

COC zvyšovať alebo znižovať plazmatické koncentrácie estrogénu alebo gestagénu. Celkový účinok týchto zmien môže byť v niektorých prípadoch klinicky významný.

Z toho dôvodu je nevyhnutné oboznámiť sa so súhrnom charakteristických vlastností súbežne podávaného HIV/HCV lieku, 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, ktoré znižujú klírens kombinovanej perorálnej antikoncepcie (inhibítory enzýmov):* Dienogest je substrát cytochrómu P450 (CYP) 3A4.

Silné a stredne silné inhibítory CYP3A4 ako azolové antimykotiká (napr.: itrakonazol, vorikonazol, flukonazol), verapamil, makrolidy (napr.: klaritromycín, erytromycín), diltiazém a grapefruitový džús môžu zvyšovať plazmatickú koncentráciu estrogénu, gestagénu alebo oboch.

Preukázalo sa, že súbežné užívanie etorikoxibu v dávke 60 až 120 mg/deň a kombinovanej perorálnej antikoncepcie obsahujúcej 0,035 mg etinylestradiolu zvyšuje plazmatickú koncentráciu etinylestradiolu 1,4-až 1,6-násobne.

- Účinky Jeanine na užívanie iných liekov

Perorálna antikoncepcia môže ovplyvňovať metabolizmus niektorých iných liečiv. Teda môže ich koncentrácie v plazme a tkanivách buď zvyšovať (napr. cyklosporín) alebo znižovať (napr. lamotrigín). Avšak na základe výsledkov z *in vitro* štúdií je inhibícia CYP enzýmov pri terapeutickej dávke dienogestu nepravdepodobná.

*In vitro*, etinylestradiol je reverzibilný inhibítor CYP2C19, CYP1A1 a CYP1A2 ako aj na mechanizme založený inhibítor CYP3A4/5, CYP2C8, a CYP2J2. V klinických skúšaníach, užívanie hormonálnej antikoncepcie obsahujúcej etinylestradiol nevedlo k nárastu alebo iba slabozvyšovalo plazmatické koncentrácie substrátov CYP3A4 (napr. midazolam) pokým plazmatické koncentrácie substrátov CYP1A2 boli zvýšené slabozvyšovalo (napr. teofylín) alebo stredne silne (napr. melatonín, tizanidín).

- Farmakodynamické interakcie

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

Preto musia užívateľky Jeanine prejsť na alternatívnu metódu antikoncepcie (napr. antikoncepciu obsahujúcu iba gestagén alebo nehormonálne metódy) pred začatím liečby s týmito kombinovanými liekovými režimami. Jeanine možno znovu začať užívať 2 týždne po ukončení liečby týmito kombinovanými liekovými režimami.

- Iné druhy interakcií

#### *Laboratórne vyšetrenia*

Užívanie antikoncepčných steroidov môže ovplyvniť výsledky niektorých laboratórných testov, vrátane biochemických parametrov pečenej, tyreoidálnych, adrenálnych a renálnych funkcií, plazmatických koncentrácií (väzbových) proteínov napr. globulínu viažuceho kortikosteroidy a

lipidových/lipoproteínových frakcií, parametrov metabolizmu sacharidov a parametrov koagulácie a fibrinolýzy. Zmeny však zvyčajne zostávajú v rozmedzí referenčných laboratórnych hodnôt.

#### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

##### Gravidita

Jeanine nie je indikovaná počas gravidity.

Ak v priebehu užívania Jeanine dôjde k otehotneniu, liek sa musí okamžite vysadiť. Rozsiahle epidemiologické štúdie nezaznamenali zvýšené riziko vrodených chýb u detí narodených ženám, ktoré užívali COC pred otehotnením, ani teratogénny vplyv COC, neúmyselne užívaných počas gravidity.

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

##### Dojčenie

COC môžu ovplyvniť laktáciu, pretože môžu znižovať množstvo a meniť zloženie materského mlieka. Z tohto dôvodu sa užívanie COC vo všeobecnosti neodporúča, až kým matka dieťa úplne neodstaví. V priebehu užívania COC sa do materského mlieka môžu vylučovať malé množstvá kontraceptívnych steroidov a/alebo ich metabolitov.

#### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. U žien užívajúcich COC sa nepozoroval žiaden vplyv na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

#### **4.8 Nežiaduce účinky**

Nežiaduce účinky lieku Jeanine v indikáciách perorálna antikoncepcia a liečba miernych až stredne závažných prejavov *acne vulgaris* u žien, ktoré si súčasne želajú perorálnu antikoncepciu.

Frekvencie nežiaducich účinkov hlásených v klinických skúšaniach (n= 4 942) s liekom Jeanine v indikácii perorálna antikoncepcia a liečba miernych až stredne závažných prejavov akné vulgaris u žien, ktoré si súčasne želali antikoncepciu, sú zhrnuté v tabuľke nižšie. V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti. Frekvencie sú definované ako časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ) a zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ). Ďalšie nežiaduce účinky identifikované len počas sledovania po uvedení lieku na trh, a pre ktoré frekvenciu nemožno odhadnúť sú uvedené ako „neznáme”.

<b>Trieda orgánových systémov (MedDRA)</b>	<b>Časté (≥1/100 až &lt;1/10)</b>	<b>Menej časté (≥1/1 000 až &lt;1/100)</b>	<b>Zriedkavé (≥1/10 000 až &lt;1/1 000)</b>	<b>Neznáme (z dostupných údajov)</b>
Infekcie a nákazy		Vaginitída/ vulvovaginitída Vaginálna kandidóza alebo iné vulvovaginálne mykotické infekcie	Salpingooforitída Infekcia močových ciest Cystitída Mastitída Cervicitída Mykotické infekcie Kandidóza Orálny herpes Chrípka Bronchitída Sinusitída Infekcie horných dýchacích ciest Vírusová infekcia	
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)			Maternicové leiomyómy Lipóm na prsníku	
Poruchy krvi a lymfatického systému			Anémia	
Poruchy imunitného systému			Precitlivosť	Zhoršenie symptómov dedičného a získaného angioedému
Poruchy endokrinného systému			Virilizmus	
Poruchy metabolizmu a výživy		Zvýšená chuť do jedla	Anorexia	
Psychické poruchy		Depresívna nálada	Depresia Mentálne poruchy Insomnia Porucha spánku Agresivita	Zmeny nálady Znížené libido Zvýšené libido
Poruchy nervového systému	Bolesť hlavy	Závrat Migréna	Mŕtvica Mozgovocievne ochorenie Dystónia	
Poruchy oka			Suchosť oka Podráždenie oka Oscilopsia Poškodenie zraku	Neznášanlivosť kontaktných šošoviek

<b>Trieda orgánových systémov (MedDRA)</b>	<b>Časté (≥1/100 až &lt;1/10)</b>	<b>Menej časté (≥1/1 000 až &lt;1/100)</b>	<b>Zriedkavé (≥1/10 000 až &lt;1/1 000)</b>	<b>Neznáme (z dostupných údajov)</b>
Poruchy ucha a labyrintu			Náhla strata sluchu Tinnitus Vertigo Poškodenie sluchu	
Poruchy srdca a srdcovej činnosti			Kardiovaskulárne ochorenie Tachykardia <sup>1</sup>	
Poruchy ciev		Hypertenzia Hypotenzia	Venózna tromboembólia Arteriálna tromboembólia Tromboflebitída Diastolická hypertenzia Ortostatická porucha cirkulácie Návaly horúčavy Varikózne žily Porucha žíl Bolesť žíl	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína			Astma Hyperventilácia	
Poruchy gastrointestinálneho traktu		Bolesť brucha <sup>2</sup> Nauzea Vracanie Hnačka	Gastritída Enteritída Dyspepsia	
Poruchy kože a podkožného tkaniva		Akné Alopécia Vyrážka <sup>3</sup> Svrbenie <sup>4</sup>	Alergická dermatitída Atopická dermatitída/ neurodermatitída Ekzém Psoriáza Hyperhidróza Chloazma Porucha pigmentácie/ hyperpigmentácia Seborea Tvorba lupín Hirzutizmus Porucha kože Kožná reakcia Peau d'orange (pomarančovitý olúpavanie kože) Pavúčikovitý névus	Žihľavka Nodózný erytém Multiformný erytém
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva			Bolesť chrbta Mierna bolesť svalov a kostí Myalgia Bolesť v končatine	

Trieda orgánových systémov (MedDRA)	Časté (≥1/100 až <1/10)	Menej časté (≥1/1 000 až <1/100)	Zriedkavé (≥1/10 000 až <1/1 000)	Neznáme (z dostupných údajov)
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Bolesť prsníkov <sup>5</sup>	Abnormálne krvácanie z vynechania <sup>6</sup> Medzimenštruačné krvácanie <sup>7</sup> Zväčšenie prsníka <sup>8</sup> Opuch prsníka Dysmenorea Výtok z genitálií/ vaginálny výtok Ovariálne cysty Bolesť panvy	Cervikálna dysplázia Cysta na vajčkovode alebo vaječníku Bolesť vajčkovodu alebo vaječníka Cysty v prsníkoch Fibrocystové ochorenie prsníka Dyspareunia Galaktorea Poruchy menštruácie	Výtok z prsníka
Vrodené, familiárne a genetické poruchy			Prejav asymptomatického prídavného prsníka	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		Únava <sup>9</sup>	Bolesť na hrudníku Periférny edém Ochorenie podobné chrípke Zápal Horúčka Podráždenosť	Zadržiavanie tekutín
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		Zmeny telesnej hmotnosti <sup>10</sup>	Zvýšené krvné triglyceridy Hypercholesterolémia	

<sup>1</sup> vrátane zvýšenej tepovej frekvencie

<sup>2</sup> vrátane bolesti v nadbruší a podbruší, miernej bolesti/distenzie brucha

<sup>3</sup> vrátane makulárnej vyrážky

<sup>4</sup> vrátane generalizovaného pruritu

<sup>5</sup> vrátane miernej bolesti v prsníkoch a citlivosti prsníkov

<sup>6</sup> vrátane menorágie, hypomenorey, oligomenorey a amenorey

<sup>7</sup> pozostávajúci z krvácania z pošvy a metrorágie

<sup>8</sup> vrátane navretia prsníkov a opuchu prsníkov

<sup>9</sup> vrátane asténie a pocitu ťažoby

<sup>10</sup> vrátane zvýšenia, zníženia a kolísania telesnej hmotnosti

Na popis určitej reakcie, jej synonym a súvisiacich stavov je uvedený najvhodnejší pojem podľa terminológie MedDRA (verzia 12.0). Synonymá a súvisiace stavy nie sú uvedené, no musia sa taktiež zohľadniť.

#### Popis vybraných nežiaducich reakcií

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, venózneho trombozy a pľúcnej embólie, ktoré sú podrobnejšie uvedené v časti 4.4.

Nežiaduce účinky s veľmi nízkou frekvenciou alebo s oneskoreným nástupom príznakov, ktoré sa považujú za súvisiace so skupinou kombinovanej perorálnej antikoncepcie sú uvedené nižšie (pozri tiež časti 4.3 a 4.4):

#### *Nádory*



- U používateľiek kombinovanej perorálnej antikoncepcie je veľmi mierne zvýšená frekvencia diagnózy rakoviny prsníka. Pretože výskyt rakoviny prsníka je u žien do 40 rokov zriedkavý, zvýšený počet diagnostikovanej rakoviny prsníka je v pomere k celkovému riziku rakoviny prsníka malý. Kauzalita s COC nie je známa.
- Nádory pečene (benígne a malígne).

#### *Iné stavy*

- Ženy s hypertriglyceridémiou (zvýšené riziko výskytu pankreatitídy pri užívaní COC).
- Hypertenzia.
- Výskyt alebo zhoršenie stavov, u ktorých súvislosť s užívaním COC nie je presvedčivá: 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.
- Poruchy funkcie pečene.
- Zmeny v glukózovej tolerancii alebo účinkov na periférnu inzulínovú rezistenciu.
- Crohnova choroba, ulcerózna kolitída.
- Chloazma.

#### Interakcie

Interakcie COC s inými liečivami (induktory enzýmov) môžu spôsobiť medzimenštruačné krvácanie a/alebo zlyhanie antikoncepčnej ochrany (pozri časť 4.5).

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

## **4.9 Predávkovanie**

Nie sú žiadne hlásenia o závažných nežiaducich účinkoch z predávkovania. Príznaky, ktoré sa môžu vyskytnúť v prípade predávkovania sú nauzea, vracanie a krvácanie z vysadenia. Krvácanie z vysadenia sa môže objaviť aj u dievčat pred menarché, ktoré tento liek užijú omylom. Antidotá neexistujú a ďalšia liečba má byť symptomatická.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: pohlavné hormóny a modulátory genitálneho systému, hormonálne kontraceptíva na systémové použitie

ATC kód: G03AA16

Antikoncepčný účinok COC je založený na spolupôsobení rôznych faktorov, z ktorých najdôležitejšie sú inhibícia ovulácie a zmeny v cervikálnej sekrécii.

Okrem ochrany proti gravidite poskytuje kombinovaná perorálna antikoncepcia ďalšie výhody, ktoré popri negatívnych vlastnostiach (pozri časti 4.4 a 4.8) môžu byť užitočné pri rozhodovaní, či zvoliť túto metódu antikoncepcie. Cyklus je pravidelnejší, menštruácia je často menej bolestivá a krvácanie slabšie. Vďaka tomu sa môže zmierniť deficit železa.

Gestagénová zložka Jeanine, dienogest, je silný gestagén a ako jediný z derivátov nortestosterónu má antiandrogénnu aktivitu. Dôkazy antiandrogénneho pôsobenia vyplynuli aj z klinickej štúdie s obmedzeným počtom pacientov s diagnózou zápalového *acne vulgaris*.

Dienogest priaznivo ovplyvňuje lipidový profil so vzostupom HDL.

Okrem toho je dokázané zníženie rizika výskytu karcinómu endometria a karcinómu ovárií. Ďalej sa ukázalo, že vyššie dávkovaná kombinovaná perorálna antikoncepcia (0,05 mg etinylestradiolu) redukuje výskyt ovariálnych cýst, zápalových ochorení panvy, benígnych ochorení prsníka a ektoptickej gravidity. Zostáva ešte potvrdiť, či toto platí aj pre nízкодávkovú kombinovanú perorálnu antikoncepciu.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### • *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. Biologická dostupnosť je asi 96 %.

#### Distribúcia

Dienogest sa viaže na sérový albumín a neviaže sa na globulín viažuci pohlavné hormóny (SHBG) a globulín viažuci kortikoidy (CBG). Asi 10 % celkovej koncentrácie liečiva v sére je prítomné ako voľný steroid, 90 % sa nešpecificky viaže na albumín. Zvýšenie SHBG vyvolané etinylestradiolom neovplyvňuje väzbu dienogestu na bielkoviny séra. Zdanlivý distribučný objem dienogestu je v rozmedzí 37 až 45 l/kg.

#### Biotransformácia

Dienogest sa metabolizuje hlavne hydroxyláciou a konjugáciou za tvorby farmakologicky prevažne inaktívnych metabolitov. Tieto metabolity veľmi rýchlo miznú z plazmy, takže v ľudskej plazme sa popri nezmenenom dienogeste nepozorujú žiadne metabolity. Celkový klírens po jednorazovom podaní je 3,6 l/h.

#### Eliminácia

Hladiny dienogestu v sére klesajú s polčasom 8,5 až 10,8 hodiny. Iba nepatrné množstvá dienogestu sa renálne vylučujú v nezmenenej forme. Jeho metabolity sa vylučujú močom a žľou v pomere 3:1. Polčas vylučovania metabolitov je asi 14,4 hodín.

#### Rovnovážny stav

Koncentrácia SHBG farmakokinetiku dienogestu neovplyvňuje. Po každodennom podávaní sérové hladiny liečiva stúpnu asi 1,5 krát, rovnovážny stav sa dosiahne asi po 4 denných podaniach.

### • *Etinylestradiol*

#### Absorpcia

Perorálne podaný etinylestradiol sa absorbuje rýchlo a úplne. Vrchol sérovej koncentrácie - asi 67 pg/ml - sa dosiahne za 1,5 až 4 hodiny. 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 je vysoko ale nešpecificky viazaný na albumín v plazme (približne 98 %) a indukuje zvýšenie plazmatických koncentrácií SHBG. Zdanlivý distribučný objem je asi 2,8 – 8,6 l/kg.

#### Biotransformácia

Etinylestradiol podlieha presystémovej konjugácii na sliznici tenkého čreva a v pečeni. Etinylestradiol sa primárne metabolizuje formou aromatickej hydroxylácie, pričom vzniká široká škála hydroxylovaných a metylovaných metabolitov, ktoré sa vyskytujú vo forme voľných metabolitov ako aj glukuronidových a sulfátových konjugátov. Metabolický klírens etinylestradiolu je približne 2,3 7 ml/min/kg.

### Eliminácia

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

### Rovnovážny stav

Rovnovážny stav sa dosiahne v druhej polovici liečebného cyklu a sérové hladiny etinylestradiolu sa zvýšia dvojnásobne v porovnaní s jednorazovou dávkou.

## **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Predklinické údaje získané na základe obvyklých štúdií toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu a reprodukčnej toxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Je však všeobecne známe, že pohlavné steroidy môžu vzhľadom na svoje hormonálne pôsobenie podporovať rast určitých tkanív a nádorov závislých od hormónov. Štúdie hodnotenia environmentálneho rizika preukázali, že etinylestradiol a dienogest majú potenciál predstavovať riziko pre vodné životné prostredie (pozri časť 6.6).

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### **Jadro:**

laktóza, monohydrát  
kukuričný škrob  
maltodextrín  
stearát horečnatý

#### **Obal:**

sacharóza  
glukóza, roztok  
uhličitan vápenatý  
povidón K 25  
makrogol 35 000  
vosk karnaubský  
oxid titaničitý (E171)

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Blister PVC/hliník

Veľkosť balenia:

1x21 obalených tabliet

3x21 obalených tabliet

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

#### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Tento liek môže predstavovať riziko pre životné prostredie (pozri časť 5.3). Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

#### **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Bayer AG  
Kaiser-Wilhelm-Allee 1  
513 73 Leverkusen  
Nemecko

#### **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

17/0034/01-S

#### **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 09. februára 2001

Dátum posledného predĺženia registrácie: 27. júna 2007

#### **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

03/2023