

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Violetta

60 mikrogramov/15 mikrogramov filmom obalené tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

24 žltých filmom obalených tabliet:

Každá filmom obalená tableta obsahuje 60 mikrogramov gestodénu (gestodenum) a 15 mikrogramov etinylestradiolu (ethinylestradiolum).

Pomocná látka so známym účinkom: každá tableta obsahuje 40,118 mg monohydrátu laktózy.

4 zelené placebo (neúčinné) filmom obalené tablety:

Tableta neobsahuje liečivá.

Pomocné látky so známym účinkom: každá tableta obsahuje 37,26 mg laktózy a žlt' oranžovú FCF (E110) 0,003 mg.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Účinná tableta je žltá, okrúhla, bikonvexná filmom obalená tableta, s priemerom okolo 5,5 mm.

Označenie na jednej strane: „G43“, druhá strana je bez označenia.

Placebo tableta je zelená, okrúhla, bikonvexná filmom obalená tableta, s priemerom okolo 6 mm, bez označenia.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Hormonálna perorálna antikoncepcia.

Pri rozhodovaní o predpísaní lieku Violetta sa majú zväžiť aktuálne rizikové faktory u danej ženy, najmä tie, ktoré sú spojené s venóznou tromboembóliou (venous thromboembolism, VTE), a ako je riziko vzniku VTE pri užívaní Violetty 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 Violettu

Tablety sa musia užívať každý deň približne v rovnakom čase, v prípade potreby s malým množstvom vody, v poradí označenom na blistrovom balení. Počas 28 po sebe nasledujúcich dní sa užíva jedna tableta raz denne (1 účinná žltá tableta denne počas prvých 24 dní, potom 1 zelená placebo tableta raz denne počas nasledujúcich 4 dní), bez prestávky medzi baleniami. Krvácanie z vysadenia sa objaví

zvyčajne na 2. až 3. deň po užití poslednej účinnej tablety a nemusí byť ukončené pred začatím užívania ďalšieho balenia.

Ako začať užívať Violettu:

- *Bez predchádzajúceho užívania hormonálneho kontraceptíva (v predchádzajúcom mesiaci)*  
Užívanie tabliet sa začína v prvý deň prirodzeného cyklu ženy (t.j. prvý deň jej menštruačného krvácania).

- *Prechod z kombinovaného hormonálneho kontraceptíva (kombinovaného perorálneho kontraceptíva (combined oral contraceptive, COC), vaginálneho krúžku alebo transdermálnej náplasti)*

Žena má začať užívať Violettu najlepšie nasledujúci deň po užití poslednej účinnej tablety (poslednej tablety s obsahom liečiva) jej predchádzajúceho balenia COC, najneskôr však v deň nasledujúci po zvyčajnom intervale bez užívania tabliet alebo po období užívania placebo tabliet predchádzajúceho COC. V prípade používania vaginálneho krúžku alebo transdermálnej náplasti má žena začať užívať Violettu najlepšie v deň ich odstránenia, najneskôr však keď bude potrebná ich ďalšia aplikácia.

- *Prechod z antikoncepcnej metódy obsahujúcej iba gestagén (tableta, injekcia, implantát obsahujúce iba gestagén) alebo vnútromaternicový systém uvoľňujúci iba gestagén (intrauterine system, IUS)*

Žena môže prejsť z tablety obsahujúcej iba gestagén kedykoľvek (z implantátu alebo z IUS v deň ich odstránenia, z injekcií v deň, keď má byť aplikovaná ďalšia injekcia), ale vo všetkých týchto prípadoch má byť žena poučená o používaní bariérovej metódy antikoncepcie počas prvých 7 dní užívania tabliet.

- *Užívanie po potrate v prvom trimestri*

Žena môže začať užívanie okamžite. Pokiaľ tak urobí, nemusí podniknúť žiadne ďalšie antikoncepcné opatrenia.

- *Užívanie po pôrode alebo po potrate v druhom trimestri*

Ženu treba poučiť, aby začala užívať tablety medzi 21. až 28. dňom po pôrode alebo po potrate v druhom trimestri. Ak začne neskôr, má byť poučená, aby používala navyše bariérovú metódu antikoncepcie počas prvých 7 dní užívania tabliet. Pokiaľ však už došlo k pohlavnému styku, pred užívaním COC treba vylúčiť možnosť otehotnenia alebo počkať na prvé menštruačné krvácanie.

Dojčiace ženy, pozri časť 4.6.

Postup pri vynechaní tabliet

Antikoncepcný účinok môže byť znížený, ak žena zabudne užiť žltú tabletu, a to najmä na začiatku balenia.

- Ak sa užitie akejkoľvek tablety oneskorí o **menej ako 12 hodín**, antikoncepcná ochrana nie je narušená. Žena má užiť tabletu, len čo si spomenie a má pokračovať v užívaní ďalších tabliet vo zvyčajnom čase.

- Ak sa užitie žltej tablety oneskorilo o **viac ako 12 hodín po zvyčajnom čase užívania**, účinnosť antikoncepcie nemožno naďalej garantovať.

Postup pri vynechaní tabliet sa riadi nasledujúcimi dvoma základnými pravidlami:

1. užívanie tabliet nesmie byť nikdy prerušené na obdobie dlhšie ako 4 dni
2. na dosiahnutie dostatočného potlačenia osi hypotalamus-hypofýza-ováriá je potrebných 7 dní neprerušeneho užívania tabliet.

V súlade s týmito pravidlami je možné v bežnej praxi poskytnúť nasledovné odporúčania:

- 1.-7. deň

Žena má užiť poslednú vynechanú tabletu okamžite, len čo si spomenie, aj keby to znamenalo užitie dvoch tabliet súčasne. Potom pokračuje v užívaní tabliet vo zvyčajnom čase. Navyše má používať v

nasledujúcich 7 dňoch bariérovú metódu antikoncepcie, ako napr. prezervatív. Ak došlo v predchádzajúcich 7 dňoch k pohlavnému styku, je potrebné zvážiť možnosť otehotnenia. Čím viac tabliet bolo vynechaných a čím bližšie boli tieto tablety k intervalu užívania placebo tabliet, tým väčšie je riziko otehotnenia.

- 8.-14. deň

Žena má užiť poslednú vynechanú tabletu okamžite, len čo si spomenie, aj keby to znamenalo užitie dvoch tabliet súčasne. Potom pokračuje v užívaní tabliet vo zvyčajnom čase. Pokiaľ žena užívala tablety správne počas 7 dní pred prvým vynechaním tablety, ďalšie antikoncepčné opatrenia nie sú potrebné. Avšak, ak žena vynechala viac než 1 tabletu, je potrebné ju poučiť, aby používala ďalšie opatrenia počas 7 dní.

- 15.-24. deň

Vzhľadom na nastávajúci interval užívania placebo tabliet je riziko zníženej spoľahlivosti veľké. Avšak upravením schémy užívania tabliet možno predísť zníženiu antikoncepčnej ochrany. Ak sa bude používateľka riadiť niektorým z nasledujúcich dvoch možných postupov, nie je potrebné používať ďalšie antikoncepčné opatrenia za predpokladu, že žena užívala tablety správne počas 7 dní pred vynechaním prvej tablety. Ak tomu tak nie je, žena sa má riadiť prvou z nasledujúcich dvoch možností a použiť aj iné antikoncepčné opatrenia počas ďalších 7 dní.

1. Žena má užiť poslednú vynechanú tabletu okamžite, len čo si spomenie, aj keby to znamenalo užitie dvoch tabliet súčasne. Potom pokračuje v užívaní tabliet vo zvyčajnom čase až do doužívania všetkých účinných tabliet. 4 placebo tablety z posledného radu musia byť vyradené. Užívanie z nasledujúceho balenia musí začať okamžite. Žena pravdepodobne nedostane krvácanie z vysadenia pred doužívaním účinných tabliet z druhého balenia, ale počas užívania tabliet môže dôjsť k špineniu alebo medzimenštruačnému krvácaniu.
2. Žene možno tiež poradiť, aby prerušila užívanie účinných tabliet zo súčasne používaného blistrového balenia. V takomto prípade má užívať placebo tablety z posledného radu po dobu až 4 dní, vrátane dní, keď boli tablety vynechané a následne pokračovať v užívaní z ďalšieho blistrového balenia.

Ak žena zabudla užiť tablety a následne sa nedostavilo krvácanie z vysadenia počas užívania placebo tabliet, je potrebné zvážiť možnosť otehotnenia.

#### Postup v prípade gastrointestinálnych porúch

V prípade závažných gastrointestinálnych porúch (napr. vracanie alebo hnačka), nemusí dôjsť k úplnému vstrebaniu a má sa pristúpiť k ďalším antikoncepčným metódam. Ak dôjde počas 3-4 hodín po užití tablety k vracaniu, má sa čo možno najskôr užiť nová (náhradná) tableta. Novú tabletu treba, pokiaľ je to možné, užiť do 12 hodín od zvyčajného času užívania. Ak uplynulo viac ako 12 hodín, je možné aplikovať postup ako pri vynechaní tablety uvedený v časti 4.2 „Postup pri vynechaní tabliet“. Ak žena nechce zmeniť obvyklú schému užívania tabliet, musí užiť extra tabletu (tablety) z iného blistrového balenia.

#### Ako oddialiť krvácanie z vysadenia

Ak si žena želá oddialiť menštruáciu, má pokračovať v užívaní tabliet z ďalšieho balenia Violetty s vynechaním placebo tabliet zo súčasného balenia. Krvácanie môže byť takto oddialené na tak dlho, ako sa požaduje, až do doužívania účinných tabliet z druhého balenia. Počas tohto času môže nastať medzimenštruačné krvácanie alebo špinenie. Po intervale užívania placebo tabliet potom žena znovu pokračuje v pravidelnom užívaní tabliet Violetty.

Ak si žena želá presunúť menštruáciu na iný deň v týždni, než na ktorý vychádza v doterajšej schéme užívania, možno jej odporučiť, aby skrátila nastávajúci interval užívania placebo tabliet o toľko dní, o koľko si želá. Čím kratší bude interval, tým väčšie je riziko, že nedôjde ku krvácaniu z vysadenia a že bude dochádzať počas užívania z nasledujúceho balenia k medzimenštruačnému krvácaniu a špineniu (podobne ako pri oddialení krvácania).

#### Osobitné skupiny pacientov

##### *Staršie pacientky*

Violetta nie je indikovaná na použitie po menopauze.

#### *Porucha funkcie pečene*

Violetta je kontraindikovaná u žien so závažnou poruchou funkcie pečene (pozri tiež časť 4.3).

#### *Porucha funkcie obličiek*

Violetta nebola špecificky skúmaná u pacientok s poruchou funkcie obličiek.

#### *Pediatrická populácia*

Dostupné sú obmedzené údaje o použití u dospievajúcich mladších ako 18 rokov.

#### Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

### **4.3 Kontraindikácie**

Kombinovaná hormonálna antikoncepcia (CHC) sa nemá používať v nasledujúcich podmienkach. Pokiaľ sa niektorý z týchto stavov objaví prvýkrát v priebehu užívania COC, užívanie lieku musí byť okamžite ukončené.

- Precitlivosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.,
- Prítomnosť alebo riziko vzniku venózneho tromboembólie (venous thromboembolism, VTE)
  - Venózna tromboembólia - prítomná VTE (liečená antikoagulanciami) alebo v anamnéze (napr. trombóza hlbokých žíl [deep venous thrombosis, DVT] alebo pľúcna embólia [pulmonary embolism, 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 arteriálneho tromboembólie (arterial thromboembolism, 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 (transient ischaemic attack, TIA)).
  - Známa vrodená alebo získaná predispozícia na vznik arteriálneho tromboembólie, ako napríklad hyperhomocysteinémia a antifosfolipidové protilátky (antikardiolipínové protilátky, lupusové antikoagulancium).
  - Migréna s ložiskovými neurologickými symptómami v anamnéze.
  - Vysoké riziko vzniku arteriálneho tromboembólie z dôvodu viacerých rizikových faktorov (pozri časť 4.4) alebo prítomnosti jedného závažného rizikového faktora, ako napríklad:
    - diabetes mellitus s cievnyimi symptómami,
    - závažná hypertenzia,
    - závažná dyslipoproteinémia.
- Známe alebo suspektné malígne nádory prsníkov
- Karcinóm endometria alebo akýkoľvek iný druh známeho alebo suspektného estrogén-dependentného nádoru,
- Adenóm alebo karcinóm pečene, ťažké pečenné ochorenie až do navrátenia hodnôt pečenných funkcií na referenčné hodnoty,
- Závažná renálna insuficiencia alebo akútne zlyhanie obličiek,
- Vaginálne krvácanie s nediagnostikovanou príčinou,

- Pankreatitída alebo jej výskyt v anamnéze, ak je spojená so závažnou hypertriglyceridémiou,

Violetta je kontraindikovaná na súbežné užívanie s liekmi obsahujúcimi ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, 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 Violetty 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 Violetty.

##### Poruchy cirkulácie

##### **Riziko vzniku venózneho tromboembólie (VTE)**

Používanie 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. Ostatné lieky, ako je Violetta, môžu toto riziko zvyšovať až dvojnásobne. Rozhodnutie používať ktorýkoľvek iný liek, ako ten s najnižším rizikom výskytu VTE, sa má urobiť len po konzultácii s danou ženou, aby sa zaručilo, že rozumie riziku výskytu VTE pri používaní Violetty, 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).

Odhaduje sa<sup>1</sup>, že VTE sa vyskytne v priebehu jedného roka u približne 9 až 12 žien z 10 000 žien, ktoré používajú CHC obsahujúcu gestodén, v porovnaní s približne 6<sup>2</sup> ženami, ktoré používajú CHC obsahujúcu levonorgestrel.

V oboch prípadoch je počet výskytov VTE za rok nižší než počet očakávaný u žien počas gravidity alebo v období po pôrode.

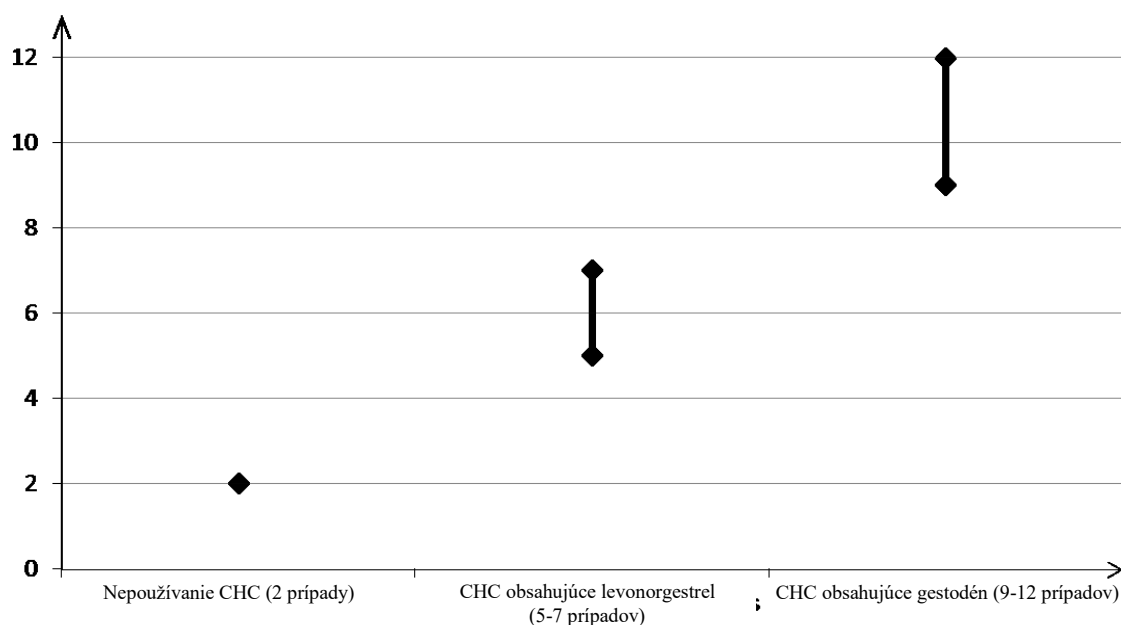
VTE sa môže v 1 až 2 % prípadov skončiť smrťou.

<sup>1</sup> Tieto incidencie boli odhadnuté zo všetkých dát z epidemiologických štúdií, použitím relatívnych rizík pre rôzne lieky v porovnaní s CHC obsahujúcimi levonorgestrel

<sup>2</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 neuzívateľiek.

### Počet prípadov VTE na 10 000 žien v priebehu jedného roka

Počet prípadov  
VTE



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 v prípade ženy s ďalšími rizikovými faktormi, najmä ak má viacero rizikových faktorov (pozri tabuľku).

Violetta 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 <sup>2</sup> )	Riziko sa výrazne zvyšuje so zvyšovaním BMI. Obzvlášť dôležité je to zvážiť, ak sú prítomné aj ďalšie rizikové faktory.
Dlhodobá imobilizácia, závažný chirurgický zákrok, akýkoľvek chirurgický zákrok na nohách alebo panve, neurochirurgický zákrok alebo závažný úraz.	V týchto prípadoch sa odporúča prerušiť používanie náplasti/tablety/krúžku (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 Violetty 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 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.
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 zväžiť zvýšené riziko vzniku tromboembólie počas gravidity a najmä počas 6-týždňového obdobia šestonedelia (informácie o „Fertilite, gravidite a laktácii“, pozri časť 4.6).

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

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

Príznaky 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 vzniku ATE**

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

### **Tabuľka: Rizikové faktory 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, ženu musí pred rozhodnutím o používaní ľubovoľnej CHC vyšetriť odborný lekár.
Migréna	Zvýšenie frekvencie alebo závažnosti migrény v priebehu používania CHC (čo môžu byť skoré príznaky cievnej mozgovej príhody) môže byť dôvodom na okamžité prerušenie používania lieku.
Ďalšie zdravotné stavy spojené s nežiaducimi vaskulárnymi udalosťami.	Diabetes mellitus, hyperhomocysteinémia, ochorenie srdcových chlopní a atriálna fibrilácia, dyslipoproteinémia a systémový 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 u jedného alebo oboch očí,
- náhla, závažná alebo dlhodobá bolesť hlavy bez známej príčiny,
- strata vedomia alebo mdloba so záchvatom alebo bez neho.

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

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

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

### **Rakovina pohlavných orgánov**

V niektorých epidemiologických štúdiách bolo zaznamenané zvýšené riziko rakoviny krčka maternice u dlhodobých užívateľiek COC (dlhšie ako 5 rokov), ale naďalej pokračujú spory o tom, do akej miery môže tento výsledok súvisieť so sexuálnym správaním a s ďalšími faktormi, ako je ľudský papilomavírus (human papilloma virus, HPV).

Metaanalýza údajov z 54 medzinárodných štúdií hovorí o mierne zvýšenom relatívnom riziku (RR = 1,24) diagnózy rakoviny prsníka u žien, ktoré užívajú kombinované kontraceptíva.

Zvýšené riziko postupne mizne v priebehu 10 rokov po ukončení užívania COC. Vzhľadom na to, že rakovina prsníka je zriedkavá u žien do 40 rokov, zvýšenie počtu diagnostikovanej rakoviny prsníka u súčasných a nedávnych užívateľiek COC je malé vo vzťahu k celkovému riziku rakoviny prsníka. Tieto štúdie neposkytujú dôkaz kauzality. Príčinou pozorovaného zvýšenia rizika rakoviny prsníka



môže byť včasnejšia diagnóza u užívateľiek COC, biologický účinok COC alebo kombinácia oboch. Nádory prsníka diagnostikované u žien, ktoré niekedy COC užívali, bývajú klinicky menej pokročilé než u žien, ktoré COC nikdy neužívali.

Riziko rakoviny endometria a vaječníkov je pri užívaní vysokých dávok COC (0,05 mg etinylestradiolu) znížené. Zatiaľ sa nepotvrdilo, či toto zistenie platí aj pre nízke dávky COC.

#### Nádory pečene

V zriedkavých prípadoch boli hlásené benígne nádory pečene a v ešte zriedkavejších malígne tumory pečene u žien užívajúcich kombinované perorálne kontraceptíva. V ojedinelých prípadoch viedli tieto tumory k život ohrozujúcemu vnútrobrušnému krvácaniu.

#### Bolesti hlavy

Nástup alebo zhoršenie migrény alebo nástup nezvyčajnej, návratnej, pretrvávajúcej alebo silnej bolesti hlavy vyžaduje okamžité vysadenie liečby a zistenie príčiny.

#### Ostatné stavy

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.

U žien, ktoré majú hypertriglyceridémiu, alebo ktoré majú toto ochorenie v rodinnej anamnéze, môže byť v priebehu užívania COC zvýšené riziko pankreatitídy.

Aj keď sa u mnohých žien užívajúcich COC zaznamenalo ľahké zvýšenie krvného tlaku, klinicky významný vzostup je zriedkavý. Iba v týchto zriedkavých prípadoch je odôvodnené okamžité prerušenie užívania COC. Ak v priebehu užívania COC pri pre-existujúcej klinickej hypertenzii, trvalo zvýšené hladiny krvného tlaku alebo výrazné zvýšenie krvného tlaku neodpovedajú adekvátne na antihypertenznú liečbu, užívanie COC sa musí prerušiť. Užívanie COC možno znovu obnoviť, ak je to vhodné, po dosiahnutí normálnych hodnôt krvného tlaku antihypertenznou terapiou.

O výskyte alebo zhoršení nasledujúcich stavov sa hovorí v súvislosti s graviditou aj s užívaním COC, ale dôkaz súvislosti s užívaním COC nie je presvedčivý: žltáčka a/alebo pruritus súvisiaci s cholestázou, žľčové kamene, porfýria, systémový lupus erythematosus, hemolyticko-uremický syndróm, Sydenhamova chorea, herpes gestationis, strata sluchu spôsobená otosklerózou.

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

Akútne alebo chronické poškodenie pečňových funkcií môže vyžadovať prerušenie užívania COC, pokiaľ sa hodnoty markerov funkcie pečene nevrátia do normálu. Návratnosť cholestatickej žltáčky a/alebo pruritu v súvislosti s cholestázou, ktoré sa predtým vyskytli počas tehotenstva alebo predchádzajúceho užívania pohlavných steroidov, vyžaduje prerušenie užívania COC.

Hoci COC môžu mať vplyv na periférnu inzulínovú rezistenciu a glukózovú toleranciu, neexistuje dôkaz, že by bolo potrebné zmeniť liečebný režim u diabetikov užívajúcich nízke dávky COC (obsahujúce menej ako 0,05 mg etinylestradiolu). Avšak ženy s diabetes mellitus majú byť starostlivo sledované, najmä na začiatku užívania COC.

Počas užívania COC sa zaznamenalo zhoršenie endogénnej depresie, epilepsie, Crohnovej choroby a ulceróznej kolitídy.

Príležitostne sa môže objaviť chloazma, zvlášť u žien, ktoré majú v anamnéze chloasma gravidarum. Ženy so sklonom k chloazme sa majú počas užívania COC vyhnúť expozícii snečnému alebo ultrafialovému žiareniu.

#### Lekárske vyšetrenie/konzultácia

Pred začatím užívania alebo opätovným nasadením Violetty sa má vyšetriť kompletná zdravotná anamnéza (vrátane rodinnej anamnézy) a musí sa vylúčiť gravidita. Má sa zmerať krvný tlak a vykonať zdravotná prehliadka na základe kontraindikácií (pozri časť 4.3) a upozornení (pozri časť 4.4). Je dôležité ženu upozorniť na informácie o venóznej a arteriálnej trombóze, vrátane rizika užívania Violetty 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 COC môže byť znížená v prípade napr. vynechania tabliet (pozri časť 4.2), gastrointestinálnych porúch (pozri časť 4.2) alebo pri súbežnom užívaní ďalších liekov (pozri časť 4.5).

#### Zníženie kontroly cyklu

Pri všetkých COC sa môže objaviť nepravidelné krvácanie (špinenie alebo medzimenštruačné krvácanie), zvlášť počas prvých mesiacov užívania. Z toho dôvodu má hľadanie príčiny nepravidelného krvácania zmysel až po adaptačnom intervale približne troch cyklov.

Pokiaľ nepravidelné krvácanie pretrváva alebo sa objaví po predchádzajúcich pravidelných cykloch, je potrebné zvážiť možnosť nehormonálnej príčiny a vykonať zodpovedajúce diagnostické kroky na vylúčenie malignity alebo gravidity. Môžu zahŕňať kyretáž.

U niektorých žien nemusí dôjsť počas intervalu užívania placebo tabliet ku krvácaniu z vysadenia. Ak sa COC užívala podľa pokynov opísaných v časti 4.2, nie je pravdepodobné, že je žena tehotná. Pokiaľ však COC neboli užívané pred prvým vynechaným krvácaním z vysadenia pravidelne alebo nedošlo ku krvácaniu z vysadenia dvakrát, je treba pred ďalším užívaním COC vylúčiť tehotenstvo.

#### Pomocné látky

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

Placebo tableta obsahuje oranžovú žlt' FCF (Sunset yellow, E110), ktorá môže vyvolať alergické reakcie.

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

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

#### Farmakodynamické interakcie

Počas klinických štúdií s pacientkami liečenými na infekcie vírusom hepatitídy C (HCV) liekmi, ktoré obsahujú ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir s ribavirínom alebo bez ribavirínu, sa zvýšenie transamináz (ALT) vyššie ako 5-násobok hornej hranice normy (ULN) vyskytlo signifikantne 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).

Používateľky Violetty preto musia prejsť na alternatívnu metódu antikoncepcie (napr. antikoncepciu obsahujúcu iba gestagén alebo nehormonálnu metódu) pred začiatkom liečby týmito kombinovanými liečebnými režimami. V užívaní Violetty sa môže pokračovať 2 týždne po skončení liečby týmito kombinovanými liečebnými režimami.

#### Farmakokinetické interakcie

### Účinky ďalších liekov na užívanie Violetty

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

#### *Krátkodobá liečba*

Ženy užívajúce lieky indukujúce enzýmy majú dočasne okrem COC používať navyše bariérovú alebo inú metódu antikoncepcnej ochrany. 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 využití aktívnych tabliet z blistra COC, neaktívne placebo tablety sa musia odstrániť a hneď sa musí začať užívanie aktívnych tabliet z ďalšieho balenia COC.

#### *Dlhodobá liečba*

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

V literatúre boli popísané nasledujúce interakcie.

#### *Látky, ktoré zvyšujú klírens COC (účinnosť COC znížená indukciou enzýmov) napr.:*

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

Riziko zníženej antikoncepcnej účinnosti počas liečby a počas jedného cyklu po ukončení liečby modafinilom.

#### *Látky s premenlivým vplyvom na klírens COC:*

Mnoho kombinácii 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 gestagénov. Celkový účinok týchto zmien môže byť v niektorých prípadoch klinicky významný.

Z toho dôvodu je potrebné 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 COC (inhibítory enzýmov):*

Klinický význam potenciálnych interakcií s inhibítormi enzýmov zostáva neznámy.

Súbežné podávanie silných inhibítorov CYP3A4 môže zvyšovať plazmatické koncentrácie estrogénu alebo progestínu, alebo oboch.

Dávky etorikoxibu od 60 do 120 mg/deň vykázali zvýšenie plazmatických koncentrácií etinylestradiolu 1,4 až 1,6-násobne, v tomto poradí, keď sa užívali súbežne s kombinovaným hormonálnym kontraceptívom obsahujúcim 0,035 mg etinylestradiolu.

### Účinok Violetty na iné lieky

COC môžu ovplyvňovať metabolizmus určitých iných liečiv. Teda môžu ich koncentrácie v plazme a tkanivách buď zvyšovať (napr. cyklosporín) alebo znižovať (napr. lamotrigín).

Klinické údaje navodzujú, že etinylestradiol inhibuje klírens CYP1A2 látok, čo vedie k slabému (napr. teofylín) alebo miernemu (napr. tizanidín) zvýšeniu ich plazmatickej koncentrácie.

#### *Laboratórne vyšetrenia*

Užívanie kontraceptívnych steroidov môže ovplyvniť výsledky niektorých laboratórných testov, vrátane biochemických parametrov pečenej, tyreoidálnych, adrenálnych a renálnych funkcií, plazmatických hladín (transportných) proteínov, napr. globulínu viažuceho kortikosteroidy a lipid/lipoproteínových frakcií, parametrov metabolizmu sacharidov a parametrov koagulácie a fibrinolýzy. Zmeny zvyčajne zostávajú v rozmedzí normálnych laboratórných hodnôt.

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

### Gravidita

Violetta nie je indikovaná v gravidite.

Klinicky, na rozdiel od dietylstilbestrolu, výsledky početných epidemiologických štúdií umožňujú v súčasnosti vylúčiť riziko vrodených chýb pri podávaní samotných estrogénov alebo v kombinácii na začiatku gravidity.

Navyše, riziká pohlavnej diferenciacie plodu (najmä pri ženskom pohlaví), riziká popísané pri starších, značne androgénnych gestagénoch, nemajú podliehať extrapolácii na dnešné gestagény (aké obsahuje aj tento liek), ktoré sú oveľa menej alebo vôbec nie sú androgénne.

Dôsledkom je, že zistenie gravidity počas užívania estrogénu + gestagénu nie je dôvodom k interrupcii.

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

### Dojčenie

Laktácia môže byť ovplyvnená COC, pretože COC môžu znižovať množstvo a meniť zloženie materského mlieka. Užívanie tohto lieku sa počas dojčenia neodporúča, pretože estrogén a gestagén prechádzajú do materského mlieka. Tieto množstvá môžu mať vplyv na dieťa.

Ak si pacientka želá dojčiť, má sa jej odporučiť iná metóda antikoncepcie.

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

Violetta nemá žiadny alebo zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

## **4.8 Nežiaduce účinky**

Nasledovné nežiaduce účinky boli pozorované počas liečby kombinovanými perorálnymi kontraceptívami:

Pre závažné nežiaduce účinky, pozri časti 4.4.

Užívanie akéhokoľvek kombinovaného perorálneho kontraceptíva zvyšuje riziko venózneho tromboembolizmu. Pre informácie o riziku v súvislosti s typom kombinovaného perorálneho kontraceptíva a riziku arteriálneho tromboembolizmu, pozri časť 4.4.

Počas klinických skúšok bola u 15 % pacientok pozorovaná amenorea (pozri časť 4.4). Najčastejšími nežiaducimi účinkami, hlásenými pacientkami počas tretej fázy klinických skúšaní a počas sledovania po uvedení lieku na trh, boli bolesti hlavy, migréna, krvácanie a špinenie.

Ďalšie nežiaduce účinky, ktoré boli hlásené pri užívaní kombinovaných perorálnych kontraceptív:

<b>Trieda orgánového systému</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>Veľmi zriedkavé &lt;1/10 000</b>	<b>Neznáme (frekvenciu nemožno odhadnúť z dostupných údajov)</b>
----------------------------------	--	--	---	---	--

<b>Infekcie a nákazy</b>	Vaginitída, vrátane vaginálnej kandidózy				
<b>Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)</b>				Adenóm pečene, hepatocelulárny karcinóm	
<b>Poruchy imunitného system</b>			Anafylaktické / anafylaktoidné reakcie s veľmi zriedkavými prípadmi urtikárie, angioedému, obehového a respiračného zlyhania	Zhoršenie systémového lupus erythematosus	Exacerbácia symptómov dedičného a získaného angioedému
<b>Poruchy metabolizmu a výživy</b>		Znížený alebo zvýšený apetít, abnormálne hladiny lipidov, vrátane hypertriglyceridémie	Intolerancia glukózy	Zhoršenie porfýrie	
<b>Psychické poruchy</b>	Výkyvy nálad, vrátane depresie, poruchy libida				
<b>Poruchy nervového system</b>	Úzkosť, vertigo, bolesti hlavy			Zhoršenie chorey	
<b>Poruchy oka</b>			Intolerancia kontaktných šošoviek	Zápal nervus opticus, vaskulárna trombóza sietnice	
<b>Poruchy ciev</b>		Hypertenzia, Migréna	Venózna tromboembólia alebo arteriálna tromboembólia		
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>	Nauzea, vomitus, bolesť brucha	Kŕče v bruchu, opuch		Pankreatitída	
<b>Poruchy pečene a žľových ciest</b>			Cholestatická žltáčka	Cholelitiáza, cholestáza*	

<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>	Akné	Vyrážka, chloazma (melazma) s rizikom pretrvávania, hirsutizmus, alopecia	Erythema nodosum	Erythema multiforme	
<b>Poruchy obličiek a močových ciest</b>				Hemolyticko-uremický syndróm	
<b>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</b>	Bolesť prsníkov, citlivosť prsníkov, výtok z prsníkov, dysmenorea, vaginálny výtok, nepravidelný menštruačný cyklus, ektropium				
<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>	Zadržavanie tekutín /edém				
<b>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</b>	Zníženie a zvýšenie telesnej hmotnosti				

\*Kombinované perorálne kontraceptíva môžu zhoršiť priebeh cholelitiázy a cholestázy.

#### 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.

#### 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**

Po užití veľkých dávok kombinovaného perorálneho kontraceptíva neboli pozorované žiadne závažné nežiaduce účinky. Všeobecná skúsenosť v súvislosti s kombinovanými perorálnymi kontraceptívami uvádza, že sa v týchto prípadoch pravdepodobne môžu objaviť príznaky ako: nevoľnosť, vracanie a u mladých dievčat slabé vaginálne krvácanie.

Neexistuje žiadne antidotum a ďalšia liečba má byť čisto symptomatická.

### **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

## 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Pohlavné hormóny a modulátory genitálneho systému, Gestagény a estrogény, fixné kombinácie, ATC kód: G03AA10

Monofázické kombinované perorálne kontraceptívum.

Nekorigovaný Pearlov index: 0,24 (21 521 cyklov) CI 95 % je [0,04; 0,57]

Antikoncepcná účinnosť Violetty vychádza z troch navzájom sa doplňujúcich účinkov:

- na os hypotalamus-hypofýza, inhibujúc ovuláciu
- na hlien krčka maternice, činiac ho nepriechodným pre migrujúce spermie
- na endometrium, činiac ho nevhodným na zahniezdenie.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### *Etinylestradiol*

#### Absorpcia

Perorálne podaný etinylestradiol je rýchlo a úplne absorbovaný. Po podaní 15 µg je maximálna sérová koncentrácia 30 pg/ml dosiahnutá počas 1 až 1,5 hodiny. Etinylestradiol podstupuje v pečeni významný "first pass" efekt, s veľkými rozdielmi medzi jednotlivcami. Celková biologická dostupnosť je približne 45 %.

#### Distribúcia

Zdanlivý distribučný objem etinylestradiolu je 15 l/kg a jeho viazanosť na sérový proteín je približne 98 %. Etinylestradiol indukuje tvorbu SHBG a CBG v pečeni. Počas liečby 15 µg etinylestradiolom stúpne plazmatická koncentrácia SHBG z 86 na približne 200 nmol/l.

#### Biotransformácia

Etinylestradiol sa úplne metabolizuje (plazmatický klírens metabolitov je približne 10 ml/min/kg). Metabolity sa vylučujú močom (40 %) a stolicou (60 %).

#### Eliminácia

Polčas vylúčovania etinylestradiolu je približne 15 hodín. Len malá časť etinylestradiolu je vylučovaná v nezmenenej forme. Metabolity etinylestradiolu sú vylučované močom a žlčou v pomere 4:6.

#### Rovnovážny stav

Rovnovážny stav sa dosiahne počas druhej polovice liečby a sérové hladiny etinylestradiolu stúpajú 1,4 až 2,1-násobne.

### *Gestodén*

#### Absorpcia

Perorálne podaný gestodén sa rýchlo a úplne absorbuje. Absolútna biologická dostupnosť je približne 100 %. Maximálna sérová koncentrácia 2 ng/ml sa dosiahne približne za 1 hod po užití jednorazovej perorálnej 60 µg dávky. Sérové koncentrácie výrazne závisia od SHBG koncentrácií.

#### Distribúcia

Zdanlivý distribučný objem je 1,4 l/kg po užití jednorazovej 60 µg dávky. 30 % gestodénu sa viaže na sérový albumín a 50 až 70 % na SHBG.

#### Biotransformácia

Gestodén sa úplne metabolizuje. Metabolický klírens je asi 0,8 ml/min/kg po jednorazovej 60 µg dávke. Neaktívne metabolity sú vylučované močom (60 %) a stolicou (40 %).

#### Eliminácia

Zdanlivý polčas vylučovania je približne 13 hodín. Súčasný podanie gestodénu s etinylestradiolom ho predlžuje na 20 hodín.

#### Rovnovážny stav

Po opakovanom podávaní kombinácie gestodén/etinylestradiol stúpajú sérové hladiny 2 až 4-násobne.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Toxikologické štúdie sa zaoberali každou zložkou a ich spojitosťou.

Skúšky toxicity na zvieratách neodhalili žiadne riziko akútnych sekundárnych prejavov pri náhodnom predávkovaní.

Vo všeobecných štúdiách znášateľnosti s opakovanými podaniami neboli pozorované žiadne účinky, ktoré by predstavovali nečakané riziko pre ľudí.

Dlhodobé štúdie karcinogenity s opakovanými dávkami neodhalili žiadne karcinogénny potenciál. Treba však pamätať, že pohlavné hormóny môžu podporovať rast určitých tkanív v hormón-dependentných tumoroch.

Štúdie teratogenity nenaznačujú zvláštne riziko, ak sú kombinované estrogén-gestagénové prípravky užívané správne, avšak je nanajvyš dôležité okamžite ukončiť liečbu, ak došlo k náhodnému užitiu na začiatku tehotenstva.

Štúdie mutagenity neodhalili žiadny mutagénny potenciál etinylestradiolu ani gestodénu.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### Jadro (účinnnej) tablety:

monohydrát laktózy  
mikrokryštalická celulóza  
draselná soľ polakrilínu  
stearát horečnatý

#### Obal (účinnnej) tablety – Opadry II yellow 31K32378 :

monohydrát laktózy  
hypromelóza  
oxid titaničitý (E171)  
triacetín  
chinolínová žltá (E104)

#### Jadro (placebo) tablety:

mikrokryštalická celulóza  
laktóza  
predželatinovaný kukuričný škrob  
stearát horečnatý  
koloidný oxid kremičitý bezvodý

#### Obal (placebo) tablety – Opadry II green 85F21389:

polyvinylalkohol  
oxid titaničitý (E171)  
makrogol 3350  
mastenec  
indigokarmín (E132)  
chinolínová žltá (E104)  
čierny oxid železitý (E172)



žltá oranžová FCF (E110)

## **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

## **6.3 Čas použiteľnosti**

2 roky

## **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajúte pri teplote do 30 °C. Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

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

Violetta 60 mikrogramov/15 mikrogramov filmom obalené tablety sú balené v blistrových baleniach vyrobených z transparentnej PVC - hliníkovej fólie. Každý blister je uložený do laminovaného hliníkového vrečka. Blistre vo vrečkách sú balené v papierovej škatuľke s priloženou písomnou informáciou pre používateľku a v každej škatuľke je priložené puzdrové vrečko na uchovávanie a nálepka(y) s názvami dní v týždni.

Veľkosti balenia:

- 1×(24+4) filmom obalené tablety
- 3×(24+4) filmom obalené tablety
- 6×(24+4) filmom obalené tablety
- 13×(24+4) filmom obalené tablety

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.

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

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

Gedeon Richter Plc.  
Gyömrői út. 19-21  
1103 Budapešť  
Maďarsko

## **8. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO**

17/0179/11-S

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

Dátum prvej registrácie: 11. marca 2011

Dátum posledného predĺženia registrácie: 20. novembra 2018

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

06/2023