

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Violetta 60 mikrogramů/15 mikrogramů potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

24 žlutých potahovaných tablet:

Jedna potahovaná tableta obsahuje gestodenum 60 mikrogramů a ethinylestradiolum 15 mikrogramů.

Pomocná látka se známým účinkem: jedna tableta obsahuje monohydrát laktosy 40,118 mg.

4 zelené placebo (neaktivní) potahované tablety:

Tableta neobsahuje léčivé látky.

Pomocné látky se známým účinkem: jedna tableta obsahuje laktosu 37,26 mg, a hlinitý lak oranžové žluti 0,003 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Tableta s léčivou látkou je žlutá, kulatá, bikonvexní potahovaná tableta, průměr 5,5 mm. Na jedné straně vyraženo "G43", druhá strana bez označení.

Placebo tableta je zelená, kulatá, bikonvexní potahovaná tableta, průměr 6 mm, bez označení.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Perorální hormonální kontraceptivum.

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

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Způsob podání: perorální podání.

Jak přípravek Violetta užívat

Tablety se musí užívat každý den přibližně ve stejnou dobu v pořadí vyznačeném na blistru, podle potřeby se zapíjejí tekutinou. Užívá se jedna tableta denně po dobu 28 po sobě následujících dnů (prvních 24 dnů vždy jedna žlutá tableta s léčivými látkami a následující 4 dny vždy jedna zelená tableta bez léčivých látek – placebo tableta) bez přestávky mezi jednotlivými blistry. Krvácení z vysazení obvykle začíná 2. až 3. den po užití poslední aktivní tablety a nemusí být ukončeno před zahájením užívání z nového blistru.

Jak zahájit užívání přípravku Violetta

Nepředcházelo-li užívání hormonální kontracepce (v předchozím měsíci)

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

Přechod z kombinovaného hormonálního kontraceptiva (kombinovaného perorálního kontraceptiva (COC), vaginálního kroužku nebo transdermální náplasti)

Žena by měla zahájit užívání přípravku Violetta nejlépe následující den po užití poslední aktivní tablety (poslední tableta obsahující léčivé látky) jejího předchozího COC, ale nejpozději v den následující po obvyklém intervalu bez užívání hormonů nebo po využívání placebo tablet předchozí COC. V případě použití vaginálního kroužku nebo transdermální náplasti by měla žena zahájit užívání přípravku Violetta nejlépe v den jejich odstranění, ale nejpozději v době, kdy by mělo dojít k jejich další aplikaci/zavedení.

Přechod z kontracepční metody obsahující pouze progestogen (pilulka s progestogenem, injekce, implantát) nebo z nitroděložního systému uvolňujícího progestogen (IUS)

Žena může být převedena z pilulky s progestogenem kdykoli (z implantátu nebo z IUS v den jejich vyjmutí; z injekcí v den, kdy by měla být aplikována další injekce), ale ve všech těchto případech je třeba doporučit použít navíc po dobu prvních 7 dnů užívání tablet bariérovou metodu kontracepce.

Užívání po potratu v prvním trimestru

Žena může zahájit užívání okamžitě. Pokud tak učiní, nepotřebuje další kontracepční opatření.

Užívání po porodu nebo po potratu ve druhém trimestru

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

Kojící ženy viz bod 4.6.

Postup při vynechání tablet

Kontracepční spolehlivost může být snížena, jestliže dojde k opomenutí užití žluté tablety, zvláště, pokud se tak stane na začátku blistru:

- Pokud se užití jakékoli tablety opozdí o **méně než 12 hodin**, není kontracepční ochrana snížena. Žena musí užít tabletu okamžitě, jakmile si vzpomene a další tablety pak užije v obvyklou dobu.

- Je-li užití žluté tablety opožděno o **více než 12 hodin od obvyklého času užívání tablety**, kontracepční ochrana může být snížena.

Další opatření se pak mohou řídit následujícími dvěma základními pravidly:

1. Užívání tablet nesmí být nikdy přerušeno na dobu delší než 4 dny.
2. K dosažení odpovídající suprese hypothalamo-hypofyzo-ovariální osy je třeba 7 dnů nepřerušeno užívání tablet.

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

1.- 7. den

Uživatelka musí užít poslední vynechanou tabletu okamžitě, jakmile si vzpomene, i kdyby to znamenalo užití dvou tablet současně. Poté pokračuje v užívání tablet v obvyklou dobu. Navíc je třeba používat v následujících 7 dnech bariérovou metodu kontracepce jako např. kondom. Pokud došlo v předchozích 7 dnech k pohlavnímu styku, je třeba zvážit možnost otěhotnění. Čím více tablet bylo vynecháno a čím blíže byly tyto tablety k placebové fázi, tím větší je riziko otěhotnění.

8.-14. den

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

15.-24. den

Vzhledem k nadcházející placebové fázi je velké nebezpečí snížení spolehlivosti kontracepce. Přesto však upravením schématu užívání lze předejít snížení kontracepční ochrany. Bude-li se uživatelka řídit jedním z následujících dvou možných postupů, není třeba používat další kontracepční opatření za předpokladu, že po dobu 7 dnů předcházejících vynechání první tablety užila všechny tablety správně. Není-li tomu tak, žena musí zvolit první z následujících dvou možností a použít navíc další kontracepční opatření po dobu 7 dnů.

1. Uživatelka musí užít poslední vynechanou tabletu okamžitě, jakmile si vzpomene, i kdyby to znamenalo užití dvou tablet současně. Poté pokračuje v užívání tablet v obvyklou dobu, dokud nevyužívá aktivní tablety. 4 placebové tablety z poslední řádky je nutno vyřadit. Užívání z následujícího blistru pak zahájí okamžitě po využívání předchozího. Krvácení z vysazení se pravděpodobně dostaví až po využívání aktivních tablet z druhého blistru, ale během užívání tablet může dojít ke špinění nebo ke krvácení z průniku.
2. Ženě lze také poradit, aby přerušila užívání aktivních tablet ze stávajícího blistru. Poté by měla užívat placebo tablety z poslední řádky po dobu 4 dní – včetně dnů, kdy byly tablety vynechány, a poté začne užívat další blistr.

Pokud žena zapomene užít tablety a následně se nedostaví krvácení z vysazení v době užívání placebo tablet, je třeba zvážit možnost těhotenství.

Postup v případě gastrointestinálních potíží

V případě závažnějších gastrointestinálních potíží (například zvracení nebo průjmu) nemusí dojít k úplnému vstřebání a je třeba použít další kontracepční opatření.

Dojde-li během 3 - 4 hodin po užití aktivní tablety ke zvracení, je třeba co nejdříve užít novou (náhradní) tabletu. Nová tableta se má, pokud možno, užít do 12 hodin od obvyklé doby užívání. Pokud uplynulo více než 12 hodin, lze aplikovat postup při vynechání tablety uvedený v bodě 4.2 „Postup při vynechání tablet“. Nechce-li žena měnit obvyklé schéma užívání tablet, musí užít zvláštní tabletu (y) z jiného blistru.

Jak oddálit krvácení

Přeje-li si žena oddálit krvácení, musí pokračovat v užívání tablet z dalšího blistru přípravku Violetta bez užívání placebo tablet ze současného blistru. Tak lze pokračovat podle přání až do využití aktivních tablet z druhého blistru. Během této doby může žena pozorovat krvácení z průniku nebo špinění. Po užití placebo tablet pak žena opět pokračuje v pravidelném užívání přípravku Violetta.

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

4.3 Kontraindikace

Kombinovaná hormonální kontraceptiva (CHC) nelze užívat u následujících stavů. Pokud se některý z těchto stavů objeví poprvé v průběhu užívání kombinovaného perorálního kontraceptiva, užívání přípravku je třeba okamžitě ukončit.

- Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1;
- Přítomnost nebo riziko žilního tromboembolismu (VTE)
 - žilní tromboembolismus - současný žilní tromboembolismus (léčený pomocí antikoagulancií) nebo anamnéza VTE (např. hluboká žilní trombóza [DVT] nebo plicní embolie [PE])
 - známá dědičná nebo získaná predispozice pro žilní tromboembolismus, jako je rezistence na APC (včetně faktoru V Leiden), deficit antitrombinu III, deficit proteinu C, deficit proteinu S
 - velký chirurgický zákrok s déletrvající imobilizací (viz bod 4.4)
 - vysoké riziko žilního tromboembolismu v důsledku přítomnosti více rizikových faktorů (viz bod 4.4);
- Přítomnost nebo riziko arteriálního tromboembolismu (ATE)
 - arteriální tromboembolismus - současný arteriální tromboembolismus, anamnéza arteriálního tromboembolismu (např. infarkt myokardu) nebo prodromální stav (např. angina pectoris);
 - cerebrovaskulární onemocnění - současná cévní mozková příhoda, anamnéza cévní mozkové příhody nebo prodromálního stavu (např. tranzitorní ischemická ataka, TIA);
 - známá hereditární nebo získaná predispozice k arteriálnímu tromboembolismu, jako je hyperhomocysteinemie a antifosfolipidové protilátky (antikardiolipinové protilátky, lupus antikoagulans);
 - anamnéza migrény s fokálními neurologickými příznaky;
 - vysoké riziko arteriálního tromboembolismu v důsledku vícečetných rizikových faktorů (viz bod 4.4) nebo přítomnosti jednoho závažného rizikového faktoru, jako je:
 - diabetes mellitus s cévními příznaky;
 - závažná hypertenze;
 - závažná dyslipoproteinemie.
- Potvrzený nebo suspektní karcinom prsu;
- Karcinom endometria nebo jiný potvrzený nebo suspektní estrogen-dependentní nádor;
- Adenom nebo karcinom jater nebo závažné jaterní onemocnění, dokud se jaterní testy nevrátí k normálním hodnotám;

- Závažná renální insuficience nebo akutní renální selhání;
- Blíže neobjasněné abnormální krvácení z rodidel;
- Pankreatitida nebo toto onemocnění v anamnéze, bylo-li spojené se závažnou hypertriglyceridemií;

Přípravek Violetta je kontraindikován při současném užívání léčivých přípravků obsahujících ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir (viz body 4.4 a 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Upozornění

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

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

Cirkulační poruchy

Riziko žilního tromboembolismu (VTE)

Užívání jakékoli kombinované hormonální antikoncepce (CHC) zvyšuje riziko žilního tromboembolismu (VTE) ve srovnání s jejím neužíváním. **Přípravky, které obsahují levonorgestrel, norgestimát nebo norethisteron jsou spojovány s nejnižším rizikem VTE. Další přípravky, jako je přípravek Violetta mohou mít až dvakrát vyšší úroveň rizika. Rozhodnutí používat jakýkoli přípravek jiný než ten, který má nejnižší riziko VTE, by mělo být učiněno po diskusi se ženou, aby se zajistilo, že rozumí riziku VTE u přípravku Violetta, rozumí, jak její současné rizikové faktory toto riziko ovlivňují a že riziko VTE je nejvyšší v prvním roce užívání léku. Existují také některé důkazy, že riziko je zvýšené, když je CHC opětovně zahájena po pauze v užívání trvající 4 týdny nebo déle.**

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

Odhaduje se¹, že z 10 000 žen, které používají CHC obsahující gestoden se u 9 až 12 žen vyvine VTE během jednoho roku; v porovnání s přibližně 6² případy u žen, které používají CHC obsahující levonorgestrel.

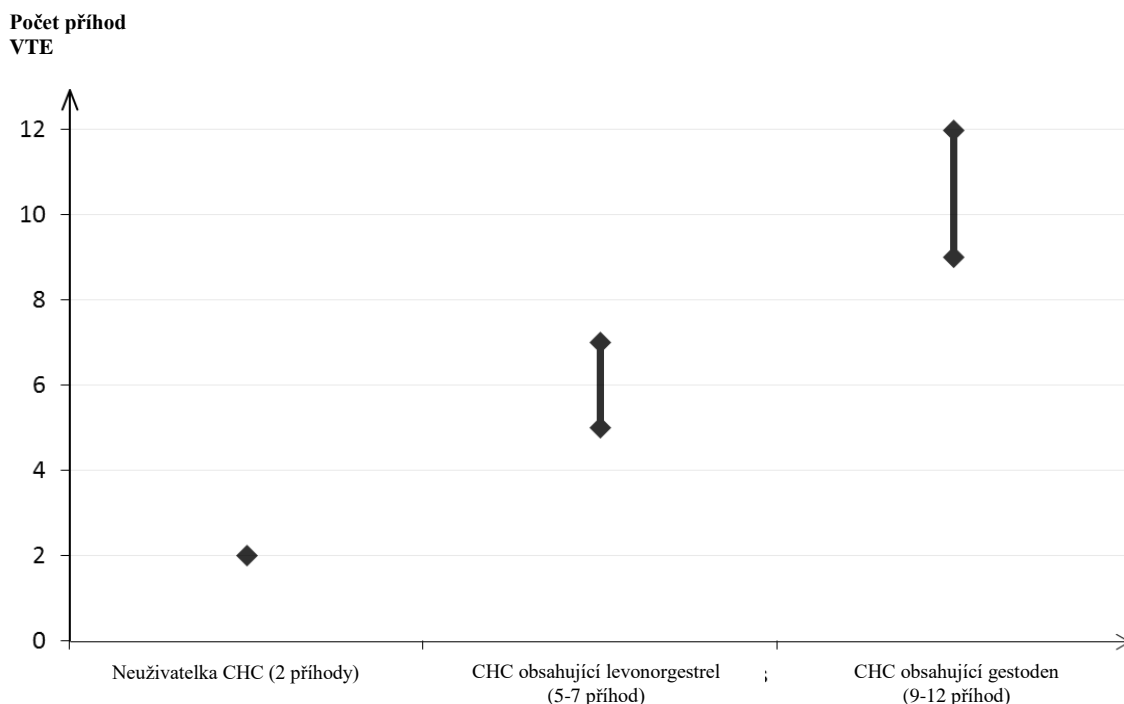
V obou případech je tento počet VTE za rok menší než počet očekávaný u žen během těhotenství nebo po porodu.

VTE může být fatální v 1-2 % případů.

¹ Tyto incidence byly odhadnuty ze souhrnu dat z epidemiologických studií s použitím relativních rizik pro různé přípravky ve srovnání s CHC obsahující levonorgestrel.

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

Počet příhod VTE na 10 000 žen za rok



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

Rizikové faktory VTE

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

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

Tabulka: Rizikové faktory VTE

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

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

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

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

Příznaky VTE (hluboká žilní trombóza a plicní embolie)

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

Příznaky hluboké žilní trombózy (DVT) mohou zahrnovat:

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

Příznaky plicní embolie (PE) mohou zahrnovat:

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

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

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

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

Riziko arteriálního tromboembolismu (ATE)

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

Rizikové faktory ATE

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

Tabulka: Rizikové faktory ATE

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

Příznaky ATE

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

Příznaky cévní mozkové příhody mohou zahrnovat:

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

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

Příznaky infarktu myokardu (IM) mohou zahrnovat:

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

Gynekologické karcinomy

V některých epidemiologických studiích bylo hlášeno zvýšené riziko karcinomu děložního hrdla při dlouhodobém užívání COC (>5 let), ale stále pokračují spory o tom, do jaké míry lze tento výsledek vztahovat k dalším zjištěným faktorům týkajícím se sexuálního chování a dalším faktorům jako například lidskému papilloma viru (HPV).

Meta-analýza z 54 mezinárodních studií ukázala lehce zvýšené relativní riziko (RR = 1,24) diagnózy karcinomu prsu u žen, které právě užívají kombinovaná kontraceptiva. Toto zvýšené riziko postupně klesá během 10 let po ukončení užívání COC. Vzhledem k tomu, že karcinom prsu je vzácný u žen do 40 let, zvýšení počtu diagnostikovaných karcinomů prsu u současných a dřívějších uživatelék COC je malé ve vztahu k celkovému riziku karcinomu prsu. Tyto studie neposkytují důkaz kauzality. Příčinou pozorovaného zvýšení rizika karcinomu prsu u uživatelék COC může být časnější diagnóza, biologický účinek COC nebo kombinace obojího. Karcinom prsu diagnostikovaný u současných nebo dřívějších uživatelék bývá klinicky méně pokročilý než karcinom u žen, které COC nikdy neušly.

Při užívání vysokodávkových COC (0,05 mg ethinylestradiolu) je sniženo riziko vzniku karcinomu endometria a ovarii. Zda toto platí i pro nízkodávková COC, zbývá ještě potvrdit.

Novotvary jater

S podáváním kombinovaných perorálních kontraceptiv jsou ve vzácných případech spojeny benigní jaterní tumory a ještě vzácněji maligní jaterní tumory. V jednotlivých případech mohou tyto tumory vést k život ohrožujícímu intraabdominálnímu krvácení.

Bolesti hlavy

Počátek nebo nové vzplanutí migrény nebo vznik bolesti hlavy, která je neobvyklá, rekurentní, perzistentní nebo závažná vyžaduje přerušování podávání perorální kontracepce a vyhodnocení příčiny.

Ostatní stavy

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

Přestože bylo u mnoha žen užívajících COC zaznamenáno lehké zvýšení krevního tlaku, klinicky významný vzestup je vzácný. V těchto vzácných případech je odůvodněné přerušení užívání COC. Pokud během užívání COC u preexistující hypertenze nereagují konstantně zvýšené hodnoty krevního tlaku na antihypertenzní terapii nebo dojde k signifikantnímu zvýšení krevního tlaku, který nereaguje na antihypertenzní terapii, je třeba přerušit užívání COC. Kde je to vhodné, lze COC opět nasadit po dosažení normálních hodnot krevního tlaku antihypertenzní terapií.

V průběhu těhotenství nebo v průběhu užívání COC bylo zaznamenáno zhoršení nebo první projev níže uvedených stavů, důkazy o jejich souvislosti s užíváním COC však nejsou přesvědčivé: žloutenka a/nebo svědění související s cholestázou; tvorba žlučových kamenů; porfyrie; systémový lupus erythematodes; hemolyticko-uremický syndrom; Sydenhamova chorea; herpes gestationis; ztráta sluchu způsobená otosklerózou.

U žen s vrozeným angioedémem mohou exogenní estrogeny indukovat nebo exacerbovat symptomy angioedému.

Přerušení užívání COC může být nevyhnutelné při akutních a chronických poruchách jaterních funkcí na dobu, než se markery jaterních funkcí vrátí k normálním hodnotám. Přerušení užívání COC rovněž vyžaduje recidiva cholestatické žloutenky a/nebo pruritus spojený s cholestázou, které se dříve objevily v těhotenství nebo během předchozího užívání sexuálních steroidů.

Přestože COC mohou mít vliv na periferní inzulinovou rezistenci a na glukosovou toleranci, neexistuje důkaz, že by bylo u žen s diabetem užívajících nízkodávková COC (obsahující < 0,05 mg ethinylestradiolu) nutné změnit terapeutický režim pro diabetes. V každém případě však musí být ženy s diabetem zvláště na začátku užívání COC pečlivě sledovány.

Během užívání COC bylo hlášeno zhoršení endogenní deprese, epilepsie, Crohnovy choroby a ulcerózní kolitidy.

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

Lékařské vyšetření/konzultace

Před prvním zahájením nebo znovuzahájením léčby přípravkem Violetta by měla být získána kompletní anamnéza (včetně rodinné anamnézy) a musí být vyloučeno těhotenství. Měl by se změřit krevní tlak a mělo by být provedeno tělesné vyšetření při zvažování kontraindikací (viz bod 4.3) a varování (viz bod 4.4).

Je důležité, aby byla žena upozorněna na informace o žilní a arteriální trombóze, včetně rizika přípravku Violetta v porovnání s dalšími typy CHC, na příznaky VTE a ATE, známé rizikové faktory a co by měla dělat v případě suspektní trombózy.

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

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

Snížení účinnosti

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

Snížení kontroly cyklu

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

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

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

Zvýšení hladin ALT

Během klinických studií u pacientek léčených pro infekci virem hepatitidy C (HCV) léčivými přípravky obsahujícími ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir s nebo bez ribavirinu došlo ke zvýšení aminotransferázy (ALT) na více než 5násobek horní hranice normálních hodnot (ULN) signifikantně častěji u žen, které užívaly léčivé přípravky obsahující ethinylestradiol, jako jsou kombinovaná hormonální kontraceptiva (CHC) (viz body 4.3 a 4.5).

Tento léčivý přípravek obsahuje 40,118 mg monohydrátu laktosy v jedné aktivní tabletě (obsahující léčivé látky) a 37,26 mg laktosy v jedné tabletě placebo. Pacientky se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

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

Farmakodynamické interakce

Současné užívání s léčivými přípravky obsahujícími ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir s nebo bez ribavirinu může zvýšit riziko zvýšení hladiny ALT (viz body 4.3 a 4.4). Proto je třeba uživatelky přípravku Violetta před zahájením léčby touto kombinací léků převést na alternativní antikoncepční metodu (např. antikoncepce obsahující jen progestagen nebo nehormonální metody). Užívání přípravku Violetta je možné znovu začít 2 týdny po ukončení léčby tímto kombinovaným režimem.

Farmakokinetické interakce

Účinky jiných léčivých přípravků na přípravek Violetta

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

Postup

Indukce enzymů může být pozorována již po několika dnech léčby. Maximální indukce enzymů je obvykle pozorována během několika týdnů. Po ukončení léčby může indukce enzymů přetrvávat přibližně 4 týdny.

Krátkodobá léčba

Ženy léčené léky indukujícími enzymy mají přechodně použít navíc k užívání COC ještě bariérovou nebo jinou metodu kontracepce. Bariérovou metodu je třeba používat po celou dobu současného užívání léčivého přípravku a ještě 28 dní po jejím ukončení.

Pokud současné užívání léčivého přípravku zasáhne do období ukončení užívání aktivních tablet COC ze stávajícího blistru, pak je třeba znehodnotit placebo tablety a ihned začít užívat tablety z dalšího blistru COC.

Dlouhodobá léčba

Ženám dlouhodobě léčeným léčivými látkami indukujícími jaterní enzymy je doporučena jiná spolehlivá nehormonální metoda kontracepce.

V literatuře byly popsány následující interakce

Látky zvyšující clearance COC (snižující účinnost COC indukci enzymů), např.:

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

Riziko snížené kontracepční účinnosti během léčby a ještě po dobu jednoho cyklu po přerušení léčby modafinilem.

Látky s různými účinky na clearance COC:

Při současném podávání s COC mohou mnohé kombinace inhibitorů HIV proteáz a nenukleosidových inhibitorů reverzní transkriptázy, včetně kombinací s inhibitory HCV, zvýšit nebo snížit plasmatické koncentrace estrogenů nebo progestinů. Celkový efekt těchto změn může být v některých případech klinicky relevantní.

Proto je třeba se seznámit s informací o přípravku současně podávaných HIV/HCV léčivých přípravků, aby byly identifikovány potenciální interakce a případná související doporučení. V případě jakýchkoli pochybností má žena léčená inhibitorem proteáz nebo nenukleosidovým inhibitorem reverzní transkriptázy používat navíc bariérovou metodu kontracepce.

Látky snižující clearance COC (inhibitory enzymů):

Klinický význam potenciálních interakcí s inhibitory enzymů zůstává neznámý.

Současné podávání silných inhibitorů CYP3A4 může zvýšit koncentrace estrogenu nebo progestinu nebo obou v plasmě.

Bylo zjištěno, že etorikoxib v dávkách 60 až 120 mg/den zvyšuje koncentrace ethinylestradiolu v plasmě 1,4 až 1,6krát, zejména při současném podávání s kombinovanými hormonálními kontraceptivy obsahujícími 0,035 mg ethinylestradiolu.

Účinky přípravku Violetta na jiné léčivé přípravky

COC mohou ovlivnit metabolismus některých jiných léčivých látek. Mohou jejich plasmatické a tkáňové koncentrace buď zvyšovat (např. cyklosporinu) nebo snižovat (např. lamotriginu).

Klinické údaje naznačují, že ethinylestradiol inhibuje clearance substrátů CYP1A2, což vede k mírnému (např. theofylinu) nebo střednímu (např. tizanidinu) zvýšení jejich koncentrace v plasmě.

Laboratorní vyšetření

Užívání kontracepčních steroidů může ovlivnit výsledky některých laboratorních testů, včetně biochemických parametrů jaterních, thyreoidálních, adrenálních a renálních funkcí, plasmatických hladin proteinů (transportních) např. kortikosteroidy vázící globulin a lipid/lipoproteinové frakce, parametrů metabolismu uhlovodanů a parametrů koagulace a fibrinolýzy. Změny však obvykle zůstávají v rozmezí normálních laboratorních hodnot.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Přípravek Violetta není indikován během těhotenství.

Klinicky, na rozdíl od diethylstilbestrolu, výsledky mnohých epidemiologických studií umožňují v současné době vyloučit riziko malformací způsobených podáváním estrogenů samotných nebo v kombinaci na začátku těhotenství.

Navíc riziko na diferenciaci pohlaví plodu (zvláště ženského), popsané u dřívějších vysoce androgenně účinných progestogenů nelze extrapolovat na novější progestogeny (např. které jsou součástí tohoto léčiva), které jsou méně androgenní nebo tento efekt nemají vůbec.

Proto také těhotenství u žen užívajících estrogen + progestogen není důvodem k interrupci.

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

Kojení

Kojení může být ovlivněno COC, která mohou snižovat množství a měnit složení mateřského mléka. Podávání tohoto léku kojícím matkám se nedoporučuje, protože estrogen a progestogen mohou přecházet do mateřského mléka. Toto množství může ovlivnit dítě.

Pokud si pacientka přeje kojit, je jí třeba doporučit jinou metodu kontracepce.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Violetta nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

U žen užívajících kombinovanou perorální kontracepci byly pozorovány následující nežádoucí účinky:

Závažné nežádoucí účinky jsou uvedeny v bodu 4.4.

Užívání jakékoli kombinované perorální kontracepce zvyšuje riziko vzniku venózní tromboembolie. Bližší informace o riziku podle typu kombinované perorální kontracepce a riziku arteriální tromboembolie viz bod 4.4.

Během klinických studií byla amenorhea zaznamenána u 15 % pacientek (viz bod 4.4). Nejčastějšími nežádoucími účinky, které byly hlášeny u pacientek během III. fáze klinických hodnocení a z postmarketingového sledování byla bolest hlavy, krvácení a špinění.

Další nežádoucí účinky, které byly hlášeny během užívání kombinované perorální kontracepce:

Třídy orgánových systémů	Časté ≥1/100 až < 1/10	Méně časté ≥ 1/1000 až < 1/100	Vzácné ≥ 1/10000 až < 1/1000	Velmi vzácné < 1/10000
Infekce a infestace	zánět pochvy včetně vaginální kandidózy			
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)				jaterní adenom, hepatocelulární karcinom
Poruchy imunitního systému			anafylaktické/ anafylaktoidní reakce, včetně velmi vzácných případů kopřivky, angioedému, oběhového selhání, renálního selhání	zhoršení syndromu systémového lupus erythematoses
Poruchy metabolismu a výživy		snížení nebo zvýšení chuti k jídlu, abnormální hladiny lipidů včetně hypertriglyceridemie	glukosová intolerance	zhoršení porfyrie
Psychiatrické poruchy	poruchy nálady, včetně deprese; poruchy libida			
Poruchy nervového systému	úzkost, vertigo, bolest hlavy			zhoršení chorey
Poruchy oka			nesnášenlivost kontaktních čoček	neuritida optiku, trombóza cév sítnice
Cévní poruchy		hypertenze, migréna	venózní tromboembolismus nebo arteriální tromboembolismus	
Gastrointestinální poruchy	nauzea, zvracení, bolest břicha	křeče břicha, otok		pankreatitida
Poruchy jater a žlučových cest			cholestatická žloutenka	cholelithiáza, cholestáza *
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Akné	exantém, chloasma	erythema nodosum	erythema multiforme

		(melasma), které může přetrvávat; hirsutismus, alopecie		
Poruchy ledvin a močových cest				hemolyticko-uremický syndrom
Poruchy reprodukčního systému a prsu	bolest prsů, citlivost prsů, sekrece z prsů, dysmenorea, vaginální výtok, abnormální menstruační cyklus, ektropium děložního čípku			
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	retence tekutin/edém			
Vyšetření	snížení nebo zvýšení tělesné hmotnosti			

* Kombinovaná perorální kontraceptiva mohou zhoršit přítomnou cholelithiázu a cholestázu.

Popis vybraných nežádoucích účinků

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

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

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

4.9 Předávkování

Po požití vysokých dávek kombinovaných perorálních kontraceptiv nebyly pozorovány žádné závažné nežádoucí účinky.

Na základě obecných zkušeností s kombinovanými perorálními kontraceptivy se mohou v těchto případech vyskytnout následující příznaky: nauzea, zvracení, a u mladých dívek slabé vaginální krvácení.

Neexistuje antidotum, léčba musí být čistě symptomatická.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Fixní kombinace estrogen a progestogen (močopohlavní systém a sexuální hormony)

ATC kód: G03AA10

Monofazické kombinované perorální kontraceptivum

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

Kontracepční účinek přípravku Violetta je způsoben vzájemně se doplňujícími mechanismy účinku:

- na úrovni hypotalamo-hypofyzární osy je inhibována ovulace,
- cervikální sekrece se stává neprostupnou pro migraci spermií,
- endometrium neumožní nidaci vajíčka.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Ethinylestradiol

Absorpce

Perorálně podaný ethinylestradiol se absorbuje rychle a úplně. Po podání 15 µg se dosahuje vrcholu koncentrace v séru 30 pg/ml během 1- 1,5 hodiny. Ethinylestradiol podléhá rozsáhlému efektu prvního průchodu játry, který se může individuálně podstatně lišit. Absolutní biologická dostupnost je přibližně 45%.

Distribuce

Ethinylestradiol má zdánlivý distribuční objem asi 15 l/kg a je přibližně z 98% vázán na plasmatické proteiny. Indukuje syntézu sexuálního globulinu (SHBG) a kortikoidy vázajícího globulinu (CBG) v játrech. Během léčby 15 µg ethinylestradiolu se plasmatická koncentrace SHBG zvyšuje z 86 na 200 nmol/l.

Biotransformace

Ethinylestradiol je úplně metabolizován (plasmatická clearance metabolitů je přibližně 10 ml/min/kg). Vzniklé metabolity jsou vylučovány močí (40%) a stolicí (60%).

Eliminace

Poločas vylučování ethinylestradiolu je přibližně 15 hodin. Jen malá frakce ethinylestradiolu je vylučována v nezměněné formě. Metabolity ethinylestradiolu jsou vylučovány močí a žlučí v poměru 4:6.

Ustálený stav

Ustáleného stavu se dosahuje ve 2. polovině léčebného cyklu a sérové hladiny ethinylestradiolu dosahují faktoru akumulace od 1,4 do 2,1.

Gestoden

Absorpce

Perorálně podaný gestoden se absorbuje z gastrointestinálního traktu rychle a úplně. Absolutní biologická dostupnost je okolo 100%. Po jednotlivé perorální dávce 60 µg gestodenu se dosáhne maximální koncentrace v séru 2 ng/ml přibližně do 1 hodiny. Dosažené plasmatické koncentrace jsou přímo závislé na koncentracích SHBG.

Distribuce

Zdánlivý distribuční objem po jednotlivé dávce 60 µg gestodenu je 1,4 l/kg. V plasmě je 30% gestodenu vázáno na albumin a 50-70% na pohlavní hormony vážící globulin SHBG.

Biotransformace

Gestoden je úplně metabolizován. Metabolická clearance séra po jednotlivé dávce 60 µg gestodenu dosahuje 0,8 ml/min/kg. Vznikající neúčinné metabolity jsou vylučovány močí (60%) a stolicí (40%).

Eliminace

Zdánlivý poločas vylučování gestodenu je okolo 13 hodin. Po současném podání s ethinylestradiolem se poločas prodlužuje na 20 hodin.

Ustálený stav

Po opakovaném podávání kombinace gestoden/ethinylestradiol se plasmatické hladiny zvýší přibližně 2-4 násobně.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Toxikologické studie byly prováděny pro jednotlivé složky přípravku samostatně a v kombinaci.

Studie akutní toxicity na zvířatech neprokázaly žádné riziko akutních sekundárních symptomů po nechtěném předávkování.

Studie obecné snášenlivosti neprokázaly při opakovaném dávkování přítomnost žádných účinků, které by pro člověka mohly představovat nějaké neočekávané riziko.

Dlouhodobé studie karcinogenity po opakovaném podávání neprokázaly karcinogenní potenciál. Je třeba však mít na paměti, že pohlavní steroidní hormony mají schopnost podpořit rozvoj určitých tkání v hormon-dependenční tumory.

Studie teratogenity neprokázaly žádné zvláštní riziko, pokud byla kombinace estrogenu s progestogenem užívána správně; avšak v případě nevědomého podávání přípravku na začátku těhotenství je třeba užívání zastavit ihned po prokázání těhotenství.

Studie mutagenity neprokázaly žádný mutagenní potenciál ethinylestradiolu a gestodenu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety (aktivní, obsahující léčivé látky):

monohydrát laktosy,
mikrokrytalická celuloza,
draselná sůl polakrilinu,
magnesium-stearát.

Potahová vrstva tablety (aktivní, obsahující léčivé látky)- potahová soustava Opadry II 31K32378 žlutá:

monohydrát laktosy,
hypromelosa,
oxid titaničitý (E171),
triacetin,
hlinitý lak chinolinové žluti (E104).

Jádro tablety (placebo):

mikrokrytalická celulóza,
laktosa,
předbobtnalý kukuřičný škrob,
magnesium-stearát,
koloidní bezvodý oxid křemičitý.

Potahová vrstva tablety (placebo) – potahová soustava Opadry II 85F21389 zelená:

polyvinylalkohol,
oxid titaničitý (E171),
makrogol 3350,
mastek,
hlinitý lak indigokarmínu (E132),
hlinitý lak chinolinové žluti (E104),
černý oxid železitý (E172),
hlinitý lak oranžové žluti (E110).

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte při teplotě do 30 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Přípravek Violetta 60 mikrogramů/15 mikrogramů potahované tablety je balen v blistrech z průhledné PVC/Al fólie. Každý blister je zabalený v zataveném hliníkovém sáčku.

Blistry v sáčcích jsou zabaleny v papírové krabičce, v každé krabičce je vložena příbalová informace, etui pouzdro a nálepka s názvy dnů v týdnu.

Velikosti balení:

1×24+4 potahovaných tablet

3×24+4 potahovaných tablet

6×24+4 potahovaných tablet

13×24+4 potahovaných tablet

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6. Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

17/223/11-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 23. 3. 2011

Datum posledního prodloužení registrace: 21. 12. 2015

10. DATUM REVIZE TEXTU

23. 3. 2018