

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Smilla 125 mikrogramů/30 mikrogramů obalené tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje levonorgestrelum 125 mikrogramů a ethinylestradiolum 30 mikrogramů.

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna tableta obsahuje 31,35 mg laktosy (jako monohydrát laktosy) a 22,1 mg sacharosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Obalená tableta

Světlé hnědožluté bikonvexní kulaté obalené tablety. Průměr je přibližně 5,7 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Perorální antikoncepce.

Rozhodnutí předepsat přípravek Smilla 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 Smilla v porovnání s dalšími přípravky CHC (viz body 4.3 a 4.4).

4.2 Dávkování a způsob podání

Způsob podání

Perorální podání.

Dávkování

Tablety se užívají perorálně v pořadí naznačeném na blistru každý den přibližně ve stejnou dobu. Zapíjejí se podle potřeby tekutinou. Během 21 po sobě následujících dnů se užívá jedna tableta denně.

Užívání z nového blistru začíná po sedmidenním intervalu bez užívání tablet, během kterého dojde ke krvácení z vysazení, které se objeví obvykle 2. – 3. den po užití poslední tablety a může přetrvávat na začátku užívání z dalšího blistru.

Jak zahájit užívání přípravku Smilla

Nepředcházelo-li užívání hormonální kontracepce [v předchozím měsíci]

Užívání tablet se zahájí první den přirozeného cyklu ženy (= první den jejího menstruačního krvácení). Zahájit lze i během 2. - 5. dne, ale doporučuje se použít navíc během prvních 7 dnů prvního cyklu bariérovou metodu antikoncepce.

Přechod z jiné kombinované hormonální antikoncepce (kombinovaná perorální antikoncepce (COC), vaginální kroužek, transdermální náplast)

Žena by měla zahájit užívání přípravku Smilla nejlépe následující den po užití poslední aktivní tablety (poslední tableta obsahující léčivé látky) předchozí COC, nejpozději však v den následující po obvyklém intervalu bez užívání tablet nebo po období užívání placebo-tablet předchozího COC.

V případě vaginálního kroužku nebo transdermální náplasti by měla žena začít užívat přípravek Smilla nejlépe v den jejich odstranění a nejpozději v den, kdy by mělo dojít k jejich další aplikaci.

Přechod z antikoncepční metody obsahující pouze progesteron (tableta obsahující pouze progesteron - minipilulka, injekce, implantát) nebo z nitroděložního systému (IUS)

Žena může být převedena z minipilulky 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 antikoncepce.

Užívání po potratu v prvním trimestru

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

Užívání po porodu nebo po potratu ve druhém trimestru

Kojící ženy viz bod 4.6.

Vzhledem ke zvýšenému riziku tromboembolie v časném poporodním období by užívání přípravku mělo začít 21 až 28 dní po porodu u nekojících matek nebo po potratu ve druhém trimestru. Pokud zahájí užívání později, je třeba doporučit, aby použila navíc bariérovou metodu antikoncepce po dobu prvních 7 dnů užívání tablet. Pokud však již předtím došlo k pohlavnímu styku, je třeba před zahájením užívání tablet vyloučit těhotenství nebo musí žena vyčkat na první menstruační krvácení.

Postup při vynechání tablet

Přípravek Smilla obsahuje velmi nízkou dávku obou hormonů, a proto je rozsah antikoncepčního účinku při vynechání tablet velmi úzký.

Pokud se užití tablety opozdí o **méně než 12 hodin**, není antikoncepční ochrana narušena. Žena musí užít tabletu co nejdříve, jakmile si chybu uvědomí a další tabletu pak užije v obvyklou dobu.

Je-li užití tablety opožděno o **více než 12 hodin**, antikoncepční 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 7 dnů.
2. K dosažení odpovídající suprese hypothalamo-hypofyzo-ovariální osy je třeba 7 dnů nepřerušeno užívání tablet.

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

1. týden

Žena musí užít poslední vynechanou tabletu co nejdříve, jakmile si chybu uvědomí, i kdyby to znamenalo užití dvou tablet současně. Poté pokračuje v užívání tablet v obvyklou dobu. Navíc je třeba používat v následujících 7 dnech bariérovou metodu antikoncepce jako např. kondom. Pokud došlo v předchozích 7 dnech k pohlavnímu styku, je třeba uvážit možnost otěhotnění. Čím více tablet bylo vynecháno a čím blíže byly tyto tablety k pravidelnému intervalu bez užívání tablet, tím větší je riziko otěhotnění.

2. týden

Žena musí užít poslední vynechanou tabletu co nejdříve, jakmile si chybu uvědomí, 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 antikoncepční opatření

nejsou nutná. Není-li tomu tak nebo vynechala-li žena více než 1 tabletu, je třeba jí doporučit používat navíc po dobu 7 dnů bariérovou antikoncepční metodu (jako je kondom).

3. týden

Vzhledem k nadcházejícímu intervalu bez užívání tablet je velké nebezpečí snížení spolehlivosti antikoncepce. Přesto však lze upravením schématu užívání předejít snížení antikoncepční ochrany. Bude-li se žena řídit některým z následujících dvou možných postupů, není třeba používat další antikoncepční opatření za předpokladu, že po dobu 7 dnů předcházejících vynechání první tablety užila všechny tablety správně. Není-li tomu tak, musí žena zvolit první z následujících dvou možností a po dobu 7 dnů používat navíc bariérovou antikoncepční metodu (jako je kondom).

1. Žena musí užít poslední vynechanou tabletu co nejdříve, jakmile si chybu uvědomí, i kdyby to znamenalo užití dvou tablet současně. Poté pokračuje v užívání dalších tablet v obvyklou dobu. Užívání tablet z následujícího blistru pak zahájí okamžitě po využití předchozího blistru, tzn., mezi blistry není žádný interval bez užívání tablet. Krvácení z vysazení se pravděpodobně dostaví až po využití druhého blistru, ale během užívání tablet může dojít ke špinění nebo intermenstruačnímu krvácení.
2. Ženě lze také poradit, aby přerušila užívání tablet ze stávajícího blistru. Tím vznikne interval 7 dnů bez užívání tablet včetně dnů, kdy byly tablety vynechány, a následuje užívání z dalšího blistru.

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

Postup v případě gastrointestinálních obtíží

V případě závažnějších gastrointestinálních obtíží (např. zvracení nebo průjem) nemusí dojít k úplnému vstřebání léčivých látek a je třeba přijmout další antikoncepční opatření.

Dojde-li během 3 - 4 hodin po užití tablety ke zvracení nebo k závažnému průjmu, lze aplikovat postup při vynechání tablet. Nechce-li žena měnit obvyklé schéma užívání tablet, musí užít zvláštní tabletu(y) z jiného blistru.

Posunutí data krvácení a změna dne v týdnu, kdy krvácení začíná

Přeje-li si žena oddálit menstruační krvácení, musí po užití poslední tablety z předcházejícího blistru pokračovat v užívání tablet z dalšího blistru přípravku Smilla bez obvyklého intervalu bez užívání tablet. Tak lze pokračovat podle potřeby do využití tablet z druhého blistru. Během této doby může žena pozorovat intermenstruační krvácení nebo špinění. Po sedmidenním intervalu bez užívání tablet pak žena opět pokračuje v pravidelném užívání přípravku Smilla.

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

4.3 Kontraindikace

Kombinovaná hormonální antikoncepce (CHC) by se neměla používat u níže uvedených stavů. Pokud se některý z těchto stavů objeví poprvé v průběhu užívání kombinované perorální antikoncepce, užívání přípravku je třeba okamžitě ukončit.

- Přítomnost nebo riziko žilního tromboembolismu (VTE)
- žilní tromboembolismus - současný VTE (léčený pomocí antikoagulancií) nebo anamnéza VTE (např. hluboká žilní trombóza [DVT] nebo plicní embolie [PE]);

- známá dědičná nebo získaná predispozice pro žilní tromboembolismus, jako je rezistence na APC (včetně faktoru V Leiden), deficit antitrombinu III, deficit proteinu C, deficit proteinu S;
- velký chirurgický zákrok s déletrvající imobilizací (viz bod 4.4);
- vysoké riziko žilního tromboembolismu v důsledku přítomnosti více rizikových faktorů (viz bod 4.4).
- Přítomnost nebo riziko arteriálního tromboembolismu (ATE)
 - arteriální tromboembolismus - současný arteriální tromboembolismus, anamnéza arteriálního tromboembolismu (např. infarkt myokardu) nebo prodromální stav (např. angina pectoris);
 - cerebrovaskulární onemocnění - současná cévní mozková příhoda, anamnéza cévní mozkové příhody nebo prodromálního stavu (např. tranzitorní ischemická ataka, TIA);
 - známá hereditární nebo získaná predispozice k arteriálnímu tromboembolismu, jako je hyperhomocysteinemie a antifosfolipidové protilátky (antikardiolipinové protilátky, lupus antikoagulans).
 - Anamnéza migrény s fokálními neurologickými příznaky.
 - Vysoké riziko arteriálního tromboembolismu v důsledku vícečetných rizikových faktorů (viz bod 4.4) nebo přítomnosti jednoho závažného rizikového faktoru, jako je:
 - diabetes mellitus s cévními příznaky;
 - závažná hypertenze;
 - závažná dyslipoproteinemie.
- Pankreatitida nebo toto onemocnění v anamnéze bylo-li spojené se závažnou hypertriglyceridemií.
- Přítomnost pohlavními steroidy ovlivnitelných malignit (např. prsu nebo pohlavních orgánů) nebo podezření na ně.
- Těžké jaterní onemocnění právě probíhající nebo v anamnéze až do navrácení hodnot jaterních funkcí k normálu.
- Existující benigní či maligní jaterní tumory nebo jejich výskyt v anamnéze.
- Vaginální krvácení s nediagnostikovanou příčinou.
- Amenorhea neznámé příčiny.
- Hypersenzitivita na léčivé látky (levonorgestrel, ethinylestradiol) nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Přípravek Smilla 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 Smilla 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 Smilla ukončit.

Riziko žilního tromboembolismu (VTE)

Užívání jakékoli kombinované hormonální antikoncepce (CHC) zvyšuje riziko žilního tromboembolismu (VTE) ve srovnání s jejím neužíváním.

Rozhodnutí používat přípravek Smilla by mělo být učiněno po diskusi se ženou, aby se zajistilo, že rozumí:

- **riziku VTE u přípravku Smilla,**
- **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 trvajícím 4 týdny nebo déle.

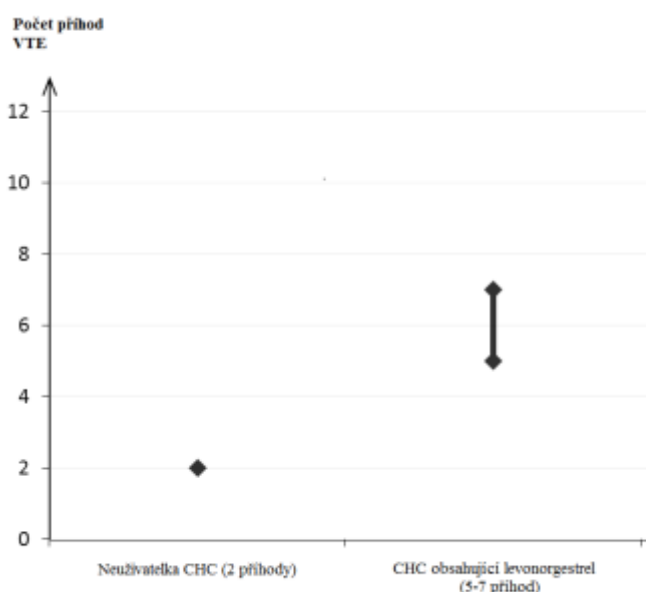
U žen, které neužívají CHC a nejsou těhotné, se asi u 2 z 10 000 vyvine VTE v průběhu jednoho roku. U každé jednotlivé ženy však může být riziko daleko vyšší v závislosti na jejích základních rizikových faktorech (viz níže).

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

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

VTE může být fatální v 1-2 % případů.

Počet příhod VTE na 10 000 žen za rok



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

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

Rizikové faktory VTE

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

Přípravek Smilla 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. Poznámka: dočasná imobilizace, včetně cestování letadlem > 4 hodiny může být také rizikovým faktorem VTE, zvláště u žen s dalšími rizikovými faktory	V těchto situacích je doporučeno ukončit užívání antikoncepčních tablet (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. Antitrombotická léčba by měla být zvážena, pokud přípravek Smilla 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 pociťována pouze vstoje nebo při chůzi;
- zvýšenou teplotu postižené nohy, zarudnutí nebo změnu barvy kůže nohy.

Příznaky plicní embolie (PE) mohou zahrnovat:

- náhlý nástup nevysvětlitelné dušnosti nebo rychlého dýchání;
- náhlý kašel, který může být spojený s hemoptýzou;
- ostrou bolest na hrudi;
- těžké točení hlavy nebo 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 Smilla 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 erythematodes.

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, horní části břicha;
- pocit plnosti, poruchu trávení nebo dušení;
- pocení, nauzeu, zvracení nebo závratě;
- extrémní slabost, úzkost nebo dušnost;
- rychlý nebo nepravidelný srdeční tep.

Nádory

Z některých epidemiologických studií bylo hlášeno zvýšení rizika vzniku karcinomu děložního hrdla u dlouhodobých uživatelék CHC, ale přetrvávají polemiky o tom, do jaké míry jsou tyto nálezy způsobeny matoucími účinky sexuálního chování a dalšími faktory, jako je lidský papillomavirus (HPV).

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

Příčinou pozorovaného zvýšení rizika karcinomu prsu u uživatelék CHC může být časnější diagnóza, biologické účinky CHC nebo kombinace obojího. Tumory diagnostikované u současných nebo minulých uživatelék bývají klinicky méně pokročilé než u žen, které CHC nikdy neušly.

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

Ostatní stavy

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

Přestože bylo u mnoha žen užívajících CHC zaznamenáno lehké zvýšení krevního tlaku, klinicky významný vzestup je vzácný. V těchto vzácných případech je odůvodněné okamžité přerušování užívání CHC. V současné době není prokázáno spojení mezi užíváním CHC a klinickou hypertenzí. Pokud se však v průběhu užívání CHC rozvine klinicky významná hypertenze nebo se u uživatelky CHC s preexistující hypertenzí vyskytne významné zvýšení krevního tlaku a antihypertenzní léčba není

účinná, užívání CHC musí být přerušeno. Uzná-li lékař za vhodné, lze CHC opět nasadit, pokud je antihypertenzní terapií dosaženo normálních hodnot krevního tlaku.

O zhoršení nebo prvním projevu následujících stavů se hovoří v souvislosti jak s těhotenstvím tak užíváním CHC, ale důkaz souvislosti s užíváním CHC není přesvědčivý: cholestatická žloutenka a/nebo pruritus, cholelithiáza, porfyrie, systémový lupus erythematosus, hemolyticko-uremický syndrom, Sydenhamova chorea, herpes gestationis, ztráta sluchu způsobená otosklerózou, depresivní poruchy.

U žen s hereditárním angioedémem mohou exogenní estrogény indukovat nebo zhoršit příznaky angioedému.

Přerušení CHC může být nevyhnutelné při akutních nebo chronických poruchách jaterních funkcí na dobu, než se hodnoty jaterních funkcí vrátí k normě. Přerušení užívání CHC rovněž vyžaduje recidiva cholestatické žloutenky a/nebo pruritu souvisejícího s cholestázou, která se poprvé objevila v těhotenství nebo během dřívějšího užívání pohlavních steroidů.

Přestože CHC mohou mít vliv na periferní insulinovou rezistenci a na glukosovou toleranci, neexistuje důkaz, že u diabetiček užívajících nízkodávkovaná CHC (< 50 mikrogramů ethinylestradiolu) je nutné měnit terapeutický režim pro diabetes. V každém případě však diabetičky užívající CHC musí být pečlivě sledovány.

V souvislosti s užíváním CHC bylo hlášeno zhoršení velké depresivní epizody, epilepsie, Crohnovy choroby a ulcerózní kolitidy.

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

Lékařské vyšetření / konzultace

Před dalším zahájením léčby přípravkem Smilla 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 zvážení 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 Smilla 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 uživatele 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 perorální antikoncepce nechrání před HIV infekcí (AIDS) a dalšími sexuálně přenosnými chorobami.

Snížení účinnosti

Účinnost CHC může být snížena v případě vynechání tablet nebo při průjmu (viz bod 4.2) nebo při současném užívání dalších léků (viz bod 4.5).

Nepravidelné krvácení

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

Nepravidelné krvácení (špinění nebo intermenstruační krvácení) bylo během prvních šesti cyklů užívání antikoncepce s obsahem kombinace ethinylestradiol/levonorgestrel hlášeno u více než 50 % uživatelék.

Pokud nepravidelné krvácení přetrvává 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.

Někdy nemusí dojít během intervalu bez užívání tablet ke krvácení z vysazení. Pokud byly tablety užívány podle pokynů popsaných v bodu 4.2, je nepravděpodobné, že je žena těhotná. Pokud však tablety nebyly užívány před prvním vynechaným krvácením podle pokynů nebo pokud nedošlo ke krvácení z vysazení dvakrát, je třeba před dalším užíváním CHC 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 na 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 laktosu a sacharosu.

Pacientky se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, s intolerancí fruktosy a s vrozeným deficitem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nebo s insuficiencí sacharázy-isomaltázy by neměly užívat tento přípravek.

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 Smilla před zahájením léčby touto kombinací léků převést na alternativní antikoncepční metodu (např. antikoncepce obsahující jen progestagen nebo nehormonální metody). Užívání přípravku Smilla je možné znovu začít 2 týdny po ukončení léčby tímto kombinovaným režimem.

Farmakokinetické interakce

Účinky jiných léčivých přípravků na přípravek Smilla

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

Postup

Indukce enzymů byla 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 tablet COC ze stávajícího blistru, pak se má další blister COC začít užívat ihned, bez obvyklého intervalu bez užívání tablet.

Dlouhodobá léčba

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

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 rostlinný přípravek třezalku tečkovanou (*hypericum perforatum*).

Léčivé přípravky zvyšující gastrointestinální motilitu mohou snížit absorpci hormonů, např.:

Metoklopramid.

Látky s různým účinkem 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 a progestinů. Tyto změny mohou 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 proteázy 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 a středně silných inhibitorů CYP3A4, jako jsou azolová antimykotika (např. itraconazol, vorikonazol, flukonazol), verapamil, makrolidy (např. klarithromycin, erythromycin), diltiazem a grapefruitový džus, mohou 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 COC obsahujícími 35 mikrogramů ethinylestradiolu.

Účinky COC 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).

Troleandomycin může během současného podávání s COC zvýšit riziko intrahepatální cholestázy.

In vitro je ethinylestradiol reverzibilní inhibitor CYP2C19, CYP1A1 a CYP1A2 a na základě mechanismu inhibitor CYP3A4/5, CYP2C8, a CYP2J2. V klinických studiích podávání hormonální antikoncepce obsahující ethinylestradiol nevedlo k žádnému nebo jen mírnému vzestupu plasmatické koncentrace substrátů CYP3A4 (např. midazolam) zatímco plasmatické koncentrace substrátů CYP1A2 se mohou zvýšit mírně (např. theofylin) nebo středně (např. melatonin a tizanidin).

Laboratorní vyšetření

Užívání antikoncepčních 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 Smilla není indikovaný během těhotenství.

Pokud během léčby přípravkem Smilla dojde k těhotenství, další užívání přípravku musí být neprodleně ukončeno.

Rozsáhlé epidemiologické studie však nezaznamenaly zvýšené riziko vrozených vad u dětí narozených ženám užívajícím kombinovanou perorální antikoncepci před otěhotněním ani teratogenní vliv kombinované perorální antikoncepce nechtěně užívané v časném těhotenství.

Zvýšené riziko VTE během poporodního období je třeba brát v úvahu při znovu zahájení užívání přípravku Smilla (viz bod 4.2 a 4.4).

Kojení

Laktace může být ovlivněna CHC, která mohou snižovat množství a měnit složení mateřského mléka. Z toho důvodu se užívání kombinované perorální antikoncepce obecně nedoporučuje, dokud matka dítě zcela neodstaví. Malé množství antikoncepčních steroidů a/nebo jejich metabolitů může být vylučováno do mléka. Toto množství může ovlivnit dítě.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Smilla nemá žádný nebo má jen zanedbatelný vliv na schopnost řídit a používat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky způsobenými perorální antikoncepcí obsahující kombinaci ethinylestradiol/levonorgestrel jsou bolest hlavy, špinění a krvácení z průniku.

Další nežádoucí účinky hlášené u uživatelů CHC obsahující kombinaci ethinylestradiol/levonorgestrel, včetně přípravku Smilla:

Třída orgánových systémů	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$)	Vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$)
Poruchy imunitního systému			hypersenzitivita
Poruchy metabolismu a výživy		retence tekutin	
Psychiatrické poruchy	depressivní nálada, změny nálad	zvýšení libida	snížení libida
Poruchy nervového systému	bolest hlavy	migréna	
Poruchy oka			nesnášenlivost kontaktních čoček
Cévní poruchy			venózní tromboembolie (VTE),

			arteriální tromboembolie (ATE)
Gastrointestinální poruchy	nauzea, bolesti břicha	zvracení, průjem	
Poruchy kůže a podkožní tkáně		vyrážka, kopřivka	erythema nodosum, erythema multiforme
Poruchy reprodukčního systému a prsu	citlivost prsů, bolest prsů	zvětšení prsů	sekrece z prsů, vaginální výtok
Vyšetření	zvýšení tělesné hmotnosti		snížení tělesné hmotnosti

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.

U žen užívajících CHC byly hlášeny následující závažné nežádoucí účinky, viz bod 4.4

- Venózní tromboembolické poruchy,
- Arteriální tromboembolické poruchy,
- Karcinom cervixu,
- Hypertenze,
- Hypertriglyceridemie,
- Vliv na periferní insulinovou rezistenci a glukosovou toleranci,
- Jaterní tumory,
- Porucha funkce jater,
- Chloasma,
- Crohnova choroba, ulcerózní kolitida,
- Epilepsie,
- Migréna,
- Endometrióza, děložní myom,
- Profyrie,
- Systémový lupus erythematodes,
- Herpes gestationis,
- Sydenhamova chorea,
- Hemolyticko-uremický syndrom,
- Cholestatický ikterus,
- Otoklerosa.

U uživatelů CHC je lehce zvýšena frekvence diagnózy rakoviny prsu. Protože rakovina prsu je vzácná u žen do 40 let věku, počet případů navíc je malý ve vztahu k celkovému riziku rakoviny prsu. Kauzální vztah k CHC není znám. Další informace viz body 4.3 a 4.4.

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

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

Nejsou žádné zprávy o vážných škodlivých účincích z předávkování. Symptomy, které mohou být způsobeny předávkováním, jsou nauzea, zvracení a u mladých dívek slabé vaginální krvácení. Neexistují žádná antidota a léčba je symptomatická.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: hormonální kontraceptiva k systémové aplikaci; progestogeny a estrogeny, fixní kombinace

ATC kód: G03AA07

Antikoncepční účinky CHC jsou založeny na spolupůsobení různých faktorů. Nejdůležitější z nich je inhibice ovulace a změny endometria a cervikální sliznice.

Klinické studie byly provedeny s 2 498 ženami ve věku 18 až 40 let. Na základě 15 026 cyklů vypočítaný Pearl index byl 0,69 (95 % interval spolehlivosti 0,30-1,36).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Levonorgestrel

Absorpce

Perorálně podaný levonorgestrel je rychle a kompletně absorbován. Maximální sérové hladiny asi 2,3 ng/ml je dosaženo za 1,3 hodiny po perorálním podání. Biologická dostupnost je téměř 100 %.

Distribuce

Levonorgestrel je ve velké míře vázán na sérový albumin a na SHBG (sex hormone binding globulin). Pouze 1,1 % celkové sérové hladiny léčivé látky je přítomno ve formě volného steroidu, 65 % je specificky vázáno na SHBG a okolo 35 % nespecificky na albumin. Ethinylestradiolem navozené zvýšení hladin SHBG ovlivňuje relativní distribuci levonorgestrelu v různých proteinových frakcích. Indukce vzájemných proteinů zvyšuje frakci vázanou na SHBG a snižuje frakci vázanou na albumin. Zdánlivý distribuční objem levonorgestrelu po jednotlivé dávce je 129 l.

Biotransformace

Levonorgestrel je kompletně metabolizován známými metabolickými cestami pro steroidy. Hlavními metabolity v plasmě jsou nekonjugované a konjugované formy 3 α , 5 β -tetrahydrolevonorgestrelu. Na základě *in vitro* a *in vivo* studií je CYP3A4 hlavním enzymem metabolismu levonorgestrelu. Rychlost metabolické clearance ze séra je asi 1,0 ml/min/kg.

Eliminace

Hladina levonorgestrelu v séru klesá ve dvou fázích. Závěrečná fáze je charakterizována poločasem přibližně 25 hodin.

Levonorgestrel není vylučován v nezměněné formě. Metabolity levonorgestrelu jsou vylučovány močí a žlučí v poměru 1 : 1. Poločas exkrece metabolitů je asi 1 den.

Rovnovážný stav

Během kontinuálního podávání přípravku Smilla se koncentrace levonorgestrelu v séru zvyšuje přibližně třikrát a rovnovážného stavu je dosaženo ve druhé polovině léčebného cyklu. Farmakokinetika levonorgestrelu je ovlivněna hladinou SHBG v plasmě, která je při užívání estradiolu 1,5 až 1,6krát vyšší. Z tohoto důvodu jsou rychlost clearance ze séra a distribuční objem v rovnovážném stavu mírně sníženy (0,7 ml/min/kg a přibližně 100 l).

Ethinylestradiol

Absorpce

Perorálně podaný ethinylestradiol je rychle a kompletně absorbován. Nejvyšší sérové koncentrace (okolo 50 pg/ml) je dosaženo během 1 - 2 hodin po perorálním podání. Po absorpci a prvním průchodu játry je průměrná perorální biologická dostupnost přibližně 45 % (s interindividuální variabilitou kolem 20 - 65%).

Distribuce

Ethinylestradiol je téměř zcela (přibližně 98 %), ale nespecificky vázán na sérový albumin a indukuje vzestup sérových hladin SHBG. Zdánlivý distribuční objem ethinylestradiolu je 2,8 - 8,6 l/kg.

Biotransformace

Ethinylestradiol podléhá presystémové konjugaci jak ve sliznici tenkého střeva, tak v játrech. Ethinylestradiol je primárně metabolizován aromatickou hydroxylací, což vede ke vzniku velkého množství různých hydroxylovaných a methylovaných metabolitů, které jsou přítomny jako volné metabolity nebo konjugované s glukuronidy a sulfáty. Rychlost metabolické clearance ze séra je 2,3 - 7 ml/min/kg.

Eliminace

Eliminace ethinylestradiolu probíhá ve dvou fázích s poločasem přibližně 1h a 10 - 20 hodin. Nezměněný ethinylestradiol není vylučován, jeho metabolity jsou vylučovány močí a žlučí v poměru 4 : 6. Poločas exkrece metabolitů je asi 1 den.

Rovnovážený stav

Během kontinuálního podávání přípravku Smilla se sérové hladiny ethinylestradiolu zdvojnásobují. Vzhledem k dennímu podávání a k variabilnímu poločasů závěrečné fáze sérové clearance je rovnovážného stavu dosaženo asi po jednom týdnu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Preklinické studie (celková toxicita, genotoxicita, karcinogenní potenciál a reprodukční toxicita) neodhalily žádné další účinky kromě těch, které jsou již vysvětlené známým hormonálním profilem ethinylestradiolu nebo levonorgestrelu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

Monohydrát laktosy
Kukuřičný škrob
Mastek (E553b)
Magnesium-stearát (E470b)
Koloidní bezvodý oxid křemičitý (E551)

Obalová vrstva:

Sacharosa
Mastek (E553b)
Uhličitan vápenatý
Oxid titaničitý (E171)
Kopovidon K 28
Žlutý oxid železitý (E172)
Makrogol 6000
Koloidní bezvodý oxid křemičitý (E551)
Povidon K 30
Sodná sůl karmelosy

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Průhledné, tvrdé PVC/PVDC/Al blistry s příbalovou informací a etui pouzdrům.

Velikosti balení: 1 x 21, 3 x 21, 6 x 21 a 13 x 21 obalených tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

17/507/13-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 25. 1. 2017

10. DATUM REVIZE TEXTU

10. 11. 2017