

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Stodette 0,075 mg/0,02 mg obalené tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna obalená tableta obsahuje gestodenum 0,075 mg a ethinylestradiolum 0,02 mg.

Pomocné látky: Jedna tableta obsahuje 37 mg monohydrátu laktózy a 20 mg sacharózy.
Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Obalená tableta

Bílé kulaté bikonvexní lesklé obalené tablety

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Hormonální antikoncepce

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

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Obalené tablety se užívají denně ve stejnou dobu (pokud je to potřebné, s tekutinou) v pořadí vytištěném na blistru. Během 21 po sobě následujících dnů se užívá jedna tableta denně. Každý další blistr se začne užívat po 7denní pauze, během které obvykle dojde ke krvácení z průniku. To obvykle začne 2-3 dny po užití poslední tablety a může přetrvávat, i když se užije první obalovaná tableta z dalšího blistru.

Způsob podání

Perorální podání

Jak zahájit užívání přípravku Stodette

Pokud v posledním měsíci nebyla užívána hormonální antikoncepce

Jedna obalovaná tableta se užije první den menstruačního cyklu. Užívání přípravku Stodette lze zahájit i 2. – 5. den cyklu, v takovém případě je třeba během prvních 7 dní užívání tablet použít další kontracepční opatření (např. bariérové metody).

Přechod z jiné kombinované antikoncepce

První obalovaná tableta se užije po skončení obvyklé pauzy v užívání nebo první den hned po poslední aktivní obalené tabletě (obsahující hormon). V takovém případě je třeba během prvních 7 dní užívání tablet použít další kontracepční opatření (např. bariérové metody).

Přechod z jednosložkové antikoncepce, která obsahuje pouze progestagen (minipilulka, injekce, implantát) nebo nitroděložního systému (IUS) s obsahem levonogestrelu.

Ženy, které užívají minipilulky pouze s progestagenem, mohou kdykoliv přejít na kombinovanou perorální antikoncepci. Ženy, které používají implantáty nebo IUS, mohou začít v den, kdy byl implantát nebo IUS odstraněn.

Ženy, které si aplikují injekce, mohou začít s užíváním obalovaných tablet v den, kdy by měly dostat další injekci. Ve všech těchto případech je třeba během prvních 7 dní užívání tablet použít další kontracepční opatření (např. bariérové metody).

Užívání po potratu v prvním trimestru

Přípravek se může začít užívat okamžitě. Není nutné žádné další kontracepční opatření.

Užívání po porodu a po potratu v druhém trimestru

Přípravek se může začít užívat 21 - 28 dní po porodu nebo po potratu v druhém trimestru. Pokud je užívání přípravku zahájeno později, je třeba během prvních 7 dní užívání tablet použít další kontracepční opatření (např. bariérové metody). Pokud však již předtím došlo k pohlavnímu styku, je třeba před zahájením užívání tablet vyloučit těhotenství nebo musí žena vyčkat na další menstruační cyklus.

Informace pro kojící ženy

Viz bod 4.6.

Informace pro případ vynechání tablet

Pokud je vynechaná tableta užita do 12 hodin, není nutné žádné další opatření. Přípravek musí být užít co nejdříve a další tableta se pak užije v obvyklé době.

Pokud je užití tablety opožděno o více než 12 hodin, může dojít ke snížení účinku přípravku.

V takovém případě se postup řídí následujícími pravidly:

1. Užívání obalovaných tablet nesmí být přerušeno na dobu delší než 7 dní.
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:

První týden

Pacientka by měla užít poslední zapomenutou obalenou tabletu i v případě, že by v jeden den měla užít dvě obalené tablety a poté pokračovat v užívání obalovaných tablet v obvyklé době. Během následujících 7 dní je nezbytné použít i další kontracepční opatření (např. kondom). Pokud ovšem v předchozích 7 dnech došlo k pohlavnímu styku, nelze možnost těhotenství vyloučit. Riziko otěhotnění je úměrné počtu vynechaných obalovaných tablet a stoupá, čím blíže k pravidelnému intervalu bez užívání byla tableta zapomenuta.

Druhý týden

Pacientka by měla užít poslední zapomenutou obalenou tabletu i v případě, že by v jeden den měla užít dvě obalené tablety a poté pokračovat v užívání obalených tablet v obvyklé době. Pokud během posledních 7 dní pravidelně užívala obalené tablety, nejsou další kontracepční opatření nutná. Pokud ovšem zapomněla užít více než jednu obalenou tabletu nebo je neužívala pravidelně, bude během následujících 7 dní třeba použít další kontracepční opatření.

Třetí týden

Vzhledem k nadcházejícímu intervalu bez užívání tablet je v tomto týdnu velké riziko nedostatečné kontracepční ochrany. Přesto však lze upravením schématu užívání předejít snížení kontracepční ochrany. Bude-li se pacientka řídit některým z následujících dvou možných postupů, není třeba používat další kontracepční opatření za předpokladu, že během předcházejících 7 dnů užívala obalené tablety správně. Není-li tomu tak, žena musí zvolit první z následujících dvou možností a během následujících 7 dní použít navíc další kontracepční opatření

1. Pacientka by měla užít poslední zapomenutou obalenou tabletu i v případě, že by v jeden den měla užít dvě obalené tablety a poté pokračovat v užívání obalených tablet v obvyklé době. Další blistr je nezbytné začít užívat hned po využití současného. To znamená, že blistry musejí být užívána hned za sebou, bez pauzy. U pacientky nedojde ke krvácení z vysazení tablet, to se dostaví až po využití druhého blistru, přičemž během užívání tablet může dojít ke špinění nebo krvácení z průniku.
2. Druhou možností je, že pacientka nebude pokračovat v užívání tablet z načatého blistru, dodrží sedmidenní pauzu v užívání (započítává se i den, kdy zapomněla užít obalenou tabletu), a potom začne s užíváním tablet z nového blistru.

Pokud dojde k vynechání několika obalených tablet ze současného blistru a během pauzy v užívání nedojde ke krvácení, nelze možnost těhotenství vyloučit.

Zažívací potíže

Jestliže během 3 - 4 hodin od užití tablety dojde ke zvracení nebo těžkému průjmu, nemusí se tableta správně vstřebat. V takovém případě musí být co nejdříve užita další tableta.

Po více než 12 hodinách se následující postup řídí pravidly při vynechání tablety popsanými v bodě 4.2. Pokud pacientka nechce narušit pořadí obalených tablet v současném blistru, musí užít jednu tabletu (nebo více tablet) z náhradního blistru.

Posunutí nebo úprava doby menstruačního krvácení

Pokud chce žena oddálit krvácení po využití předcházejícího blistru, pokračuje v užívání přípravku Stodette bez přerušování. Během užívání druhého blistru se u pacientky může vyskytnout špinění nebo krvácení z průniku. Po dokončení druhého blistru je nezbytné přerušit užívání na 7 dní, po kterém lze v užívání přípravku Stodette pokračovat obvyklým způsobem.

Pokud chce pacientka přesunout začátek menstruačního cyklu na jiný den v týdnu, může interval bez užívání tablet podle potřeby zkrátit. Ovšem čím kratší bude interval bez užívání, tím větší je riziko výskytu špinění nebo krvácení z průniku během užívání druhého blistru (podobně jako v případě oddálení menstruačního krvácení).

4.3 Kontraindikace

Kombinovaná hormonální antikoncepce (CHC) by se neměla používat u následujících stavů.

Při prvním projevu níže uvedených chorob během užívání tablet kombinované antikoncepce je nutné okamžitě přestat s jejím užíváním.

- 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 hyperhomocysteinémie 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 dyslipoproteinémie
- hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1;
- aktivní pankreatitida a závažná hypertiglyceridemie nebo pozitivní anamnéza pacientky na ni;
- aktivní závažné onemocnění jater nebo pozitivní anamnézy pacientky na ně, pokud nedošlo k normalizaci jaterních funkčních testů;
- existující steroid-dependentní tumory nebo podezření na ně (tumory pohlavních orgánů nebo prsů);
- aktivní nádor jater (benigní nebo maligní) nebo pozitivní anamnéza pacientky na ně;
- vaginální krvácení neznámého původu;
- těhotenství nebo podezření na ně;

Přípravek Stodette je kontraindikován při současném užívání léčivých přípravků obsahujících ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir, léčivých přípravků obsahujících glekaprevir/pibrentasvir nebo sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (viz bod 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 Stodette 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 Stodette ukončit.

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 Stodette 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 Stodette, 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.

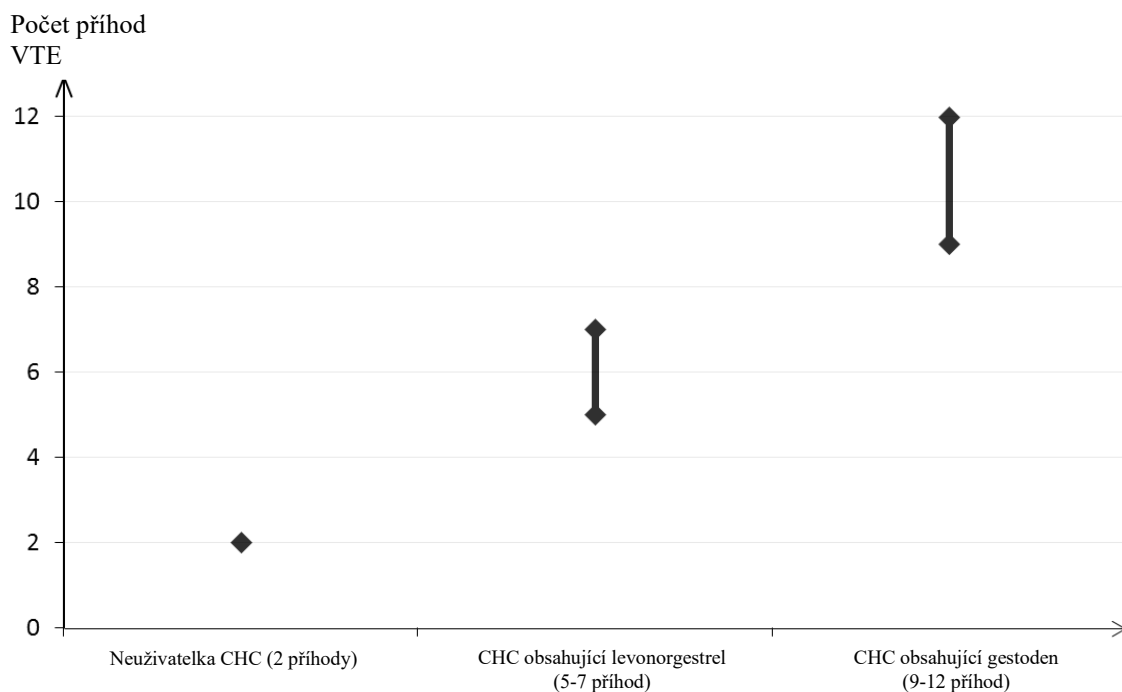
V obou případech je tento počet VTE za rok menší než počet očekávaný u žen během těhotenství nebo po porodu.

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 uživatelek CHC v dalších cévách, např. jaterních, mezenterických, renálních nebo retinálních žilách a tepnách.

Rizikové faktory VTE

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

Přípravek Stodette 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 (včetně cesty letadlem delší než 4 hodiny), velký chirurgický zákrok, jakýkoli chirurgický zákrok na nohách a pánvi, neurochirurgický zákrok nebo větší trauma.	V těchto situacích je doporučeno ukončit používání/užívání náplasti/pilulky/kroužku (v případě plánovaného chirurgického výkonu minimálně 4 týdny předem) a nezahajovat užívání/používání 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 Stodette nebyl předem vysazen.
Poznámka: dočasná imobilizace, včetně cestování letadlem > 4 hodiny může být také rizikovým faktorem VTE, zvláště u žen s dalšími rizikovými faktory	
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 erytematodes, 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 „Fertilita, 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 vstojem 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;
- 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 Stodette 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, hyperhomocysteinémie, chlopenní srdeční vada a fibrilace síní, dyslipoproteinémie 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.

Tableta a rakovina

V některých studiích bylo zaznamenáno zvýšené riziko rakoviny děložního čípku u pacientek dlouhodobě užívajících kombinovanou perorální antikoncepci, nicméně i nadále přetrvává nejednotný názor, pokud jde o rozsah, v jakém je možné připsat ji matoucím jevům (jako například sexuálnímu chování, výskytu infekce virem lidského papilomu atd.).

Metaanalýza 54 epidemiologických studií uvádí, že ženy, které užívají kombinovanou perorální antikoncepci, mají mírně zvýšeno relativní riziko (RR = 1,24) diagnózy rakoviny prsu. Toto zvýšené riziko postupně klesá během období 10 let po ukončení užívání kombinované perorální antikoncepce. Další informace viz bod 4.8.

U žen, které dlouhodobě užívají perorální antikoncepci, byly vzácně hlášeny benigní nebo velmi vzácně maligní nádory jater. V ojedinělých případech byly tyto nádory příčinou život ohrožujícího břišního krvácení. V případě výskytu bolesti v nadbřišku nebo zvětšených jater je nezbytné při diferenciální diagnóze zvážit možnost nádoru jater.

Další onemocnění

Pokud se v rodinné anamnéze pacientky vyskytuje hypertriglyceridemie, zvyšuje užívání kombinované perorální antikoncepce riziko vzniku pankreatitidy.

I když je u žen užívajících kombinovanou perorální antikoncepci zvýšení krevního tlaku časté, klinická hypertenze byla zjištěna vzácně. Pokud se ovšem během užívání kombinované perorální antikoncepce vyskytne hypertenze, je nezbytné ukončit její užívání a podniknout kroky ke snížení krevního tlaku. Po úspěšné léčbě hypertenze je možné znovu začít s užíváním kombinované perorální antikoncepce, pokud to lékař považuje za bezpečné.

I když nebyl prokázán žádný příčinný vztah, během užívání kombinované perorální antikoncepce a těhotenství dochází ke zhoršení těchto chorob / stavů: cholestatická žloutenka a/nebo pruritus, žlučové kameny, porfyrie, systémový lupus erythematosus, hemolytický uremický syndrom, Sydenhamova chorea, těhotenský herpes, poruchy sluchu způsobené otosklerózou ve středním uchu.

V případě výskytu aktivní nebo chronické choroby jater je nezbytné užívání kombinované perorální antikoncepce pozastavit, dokud nebudou jaterní funkční testy v normě.

V případě, že se vyskytne žloutenka z důvodu těhotenství nebo z důvodu užívání steroidů nebo se objeví cholestatický pruritus, užívání kombinované perorální antikoncepce musí být přerušeno.

Kombinovaná perorální antikoncepce může zhoršit glukózovou toleranci a zvýšit potřebu inzulínu v periferních tkáních, obvykle však u žen užívajících kombinovanou perorální antikoncepci není nutné

režim antidiabetické léčby měnit. Přes to musí být jejich stav podrobně sledován, především na začátku užívání tablet.

Depresivní nálada a deprese jsou dobře známé nežádoucí účinky užívání hormonální antikoncepce (viz bod 4.8). Deprese může být těžká a je známým rizikovým faktorem sebevražedného chování a sebevražd. Ženám je třeba doporučit, aby se v případě změn nálady a příznaků deprese obrátily na svého lékaře, a to včetně období krátce po zahájení léčby.

U žen, které užívají kombinovanou perorální antikoncepci, byl popsán vznik Crohnovy choroby a ulcerózní kolitidy.

U žen s anamnézou chloasma gravidarum se může příležitostně vyskytnout chloasma. Ženy, které mají dispozici ke vzniku chloasmat, by se během užívání tohoto přípravku neměly vystavovat působení slunečního nebo ultrafialového záření.

Exogenní estrogény mohou vyvolat nebo zhoršit příznaky dědičného a získaného angioedému.

Lékařské vyšetření/konzultace

Před prvním užíváním nebo znovuzahájením léčby přípravkem Stodette 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 tromboze, včetně rizika přípravku Stodette v porovnání s dalšími typy CHC, na příznaky VTE a ATE, známé rizikové faktory a co by měla dělat v případě suspektní trombozy.

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 hormonální antikoncepce nechrání před HIV infekcí (AIDS) a dalšími sexuálně přenosnými chorobami.

Snížená spolehlivost

Spolehlivost kombinované perorální antikoncepce může být za následujících okolností snížena: pokud pacientka neužívá obalené tablety pravidelně, pokud dojde ke zvracení nebo závažnému průjmu (viz bod 4.2) nebo z důvodu interakce s jinými léčivými přípravky (viz bod 4.5).

Změna krvácení

Kombinovaná perorální antikoncepce může způsobit nepravidelné krvácení (špinění nebo krvácení z průniku), především v průběhu několika prvních měsíců užívání. Z tohoto důvodu se musí vyšetření nepravidelného krvácení posunout, dokud nenastane hormonální rovnováha. To obvykle trvá tři cykly.

Pokud se po pravidelných cyklech vyskytuje nepravidelné nebo přetrvávající krvácení, je nezbytné vyloučit nehormonální příčiny, jako například těhotenství a přítomnost maligního nádoru, může to indikovat i diagnostickou kyretáž.

Někdy se může stát, že ke krvácení z vysazení vůbec nedojde. Pokud jsou obalené tablety užívány pravidelně (podle bodu 4.2), je těhotenství velmi nepravděpodobné. Pokud nedojde ke krvácení z vysazení na konci druhého blistru nebo pokud pacientka nedodržela výše uvedené pokyny, musí být před zahájením užívání dalšího blistru vyloučeno těhotenství.

Metabolické interakce, vedoucí ke zvýšenému clearance pohlavních steroidů, mohou vyvolat krvácení z průniku nebo vést ke snížení antikoncepčního potenciálu (viz bod 4.5).

Rostlinné přípravky obsahující třezalku tečkovanou (*hypericum perforatum*) nesmí být užívány současně s přípravkem Stodette, protože by mohly vést ke ztrátě antikoncepčního účinku (viz bod 4.5).

Přípravek Stodette obsahuje laktózu a sacharózu. Pacientky se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy nebo fruktózy, úplným nedostatkem laktázy, malabsorpcí glukózy a galaktózy nebo se sacharózo-izomaltázovou deficiencí nemají tento přípravek užívat.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Poznámka: mají být prostudovány příbalové informace k souběžné léčbě, aby byly zjištěny možné interakce.

- **Účinky jiných léčivých přípravků na přípravek Stodette**

Interakce se mohou objevit 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

Enzymová indukce může být pozorována již po několika dnech léčby. Maximální enzymová indukce je obvykle pozorována během několika týdnů. Po přerušení léčby může enzymová indukce přetrvávat po dobu okolo 4 týdnů.

Krátkodobá léčba

Ženy, které se léčí některým z enzymy indukujících léků, by měly přechodně používat navíc k COC bariérovou metodu kontracepce nebo jinou metodu kontracepce. Bariérová metoda musí být používána po celou dobu léčby souběžně podávaným přípravkem a následujících 28 dnů po ukončení léčby. Pokud léčba zasáhne do období ukončení užívání tablet COC ze stávajícího blistru, pak by užívání tablet z dalšího blistru COC mělo začít ihned po předchozím bez obvyklého intervalu bez užívání tablet.

Dlouhodobá léčba

Pokud je žena na dlouhodobé léčbě léčivou látkou, která indukuje jaterní enzymy, doporučuje se používat jinou spolehlivou nehormonální metodu kontracepce.

V literatuře byly popsány následující interakce:

Látky zvyšující clearance COC (snižující účinky COC enzymovou indukcí), např.:

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

Látky s různými účinky na clearance COC

Při současném užívání společně s COC, mnoho kombinací inhibitorů HIV proteázy a nenukleosidových inhibitorů reverzní transkriptázy, včetně kombinací s HCV inhibitory může zvyšovat nebo snižovat plazmatické koncentrace estrogenu nebo progestinů. V některých případech může být účinek těchto změn klinicky významný.

Proto je třeba prostudovat informace o přípravku k souběžné léčbě HIV/HCV, aby byly identifikovány potenciální lékové interakce a příslušná doporučení. V případě jakýchkoliv pochybností by ženy léčené inhibitory proteázy nebo nenukleosidovými inhibitory reverzní transkriptázy měly navíc používat bariérovou metodu kontracepce.

Látky snižující clearance COC (inhibitory enzymů)

Klinický význam potenciálních interakcí s inhibitory enzymů zůstává neznámý.

Současné užívání silných inhibitorů isoenzymu CYP3A4 může zvýšit plazmatické koncentrace estrogenu nebo progestinu, anebo obou.

Bylo zjištěno, že etorikoxib v dávkách od 60 do 120 mg/den zvyšuje plazmatické koncentrace ethinylestradiolu na 1,4 až 1,6násobek, je-li užíván současně s kombinovanou hormonální antikoncepcí obsahující 0,035 mg ethinylestradiolu.

Během klinických studií u pacientek léčených pro virovou hepatitidu C (HCV) léčivými přípravky obsahujícími ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir s ribavirinem nebo bez ribavirinu došlo k zvýšení aminotransferázy (ALT) na více než na 5násobek horní hranice normálních hodnot (ULN) výrazně častěji u žen, které užívaly léčivé přípravky obsahující ethinylestradiol, jako jsou kombinovaná hormonální kontraceptiva (CHC). Navíc také u pacientek léčených glekaprevirem/pibrentasvirem nebo sofosbuvirem/velpatasvirem/voxilaprevirem bylo pozorováno zvýšení hladin ALT u žen užívajících léčivé přípravky obsahující ethinylestradiol, jako je CHC (viz bod 4.3).

- **Účinky přípravku Stodette na jiné léčivé přípravky**

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

Klinické údaje ukazují, že ethinylestradiol inhibuje clearance substrátů CYP1A2, což vede k mírnému (např. theofylin) nebo střednímu (např. tizanidin) vzestupu jejich plazmatických koncentrací.

Laboratorní testy

Užívání kontracepčních steroidů může ovlivnit výsledky určitých laboratorních testů, včetně biochemických parametrů jaterních, thyreoidálních, adrenálních a renálních funkcí, plazmatických hladin (vazebných) proteinů, např. kortikosteroidy vážící globulin CBG a lipidové/lipoproteinové frakce, parametrů metabolismu sacharidů, koagulace a fibrinolýzy. Změny však obvykle zůstávají v rozmezí normálních laboratorních referenčních hodnot.

Farmakodynamické interakce

Proto je třeba uživatelky přípravku Stodette před zahájením léčby těmito kombinovanými léčebnými režimy převést na alternativní antikoncepční metodu (např. antikoncepci obsahující jen gestagen nebo nehormonální metody antikoncepce). Přípravek Stodette je možné znovu začít užívat 2 týdny po ukončení léčby těmito kombinovanými léčebnými režimy.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Přípravek Stodette je během těhotenství kontraindikovaný.

Pokud se gravidita vyskytne během užívání perorální antikoncepce, přípravek se musí okamžitě vysadit. Rozsáhlé epidemiologické studie nepoukazují ani na zvýšené riziko vrozených vad u dětí, které se narodily ženám užívajícím kombinovanou perorální antikoncepci před těhotenstvím, ani na žádné teratogenní či fetotoxické účinky na potomstvo v případě užívání v rané fázi těhotenství před jeho zjištěním. V případě přípravku Stodette takové studie nebyly realizovány.

Vzhledem k tomu, že existují pouze omezené údaje o užívání přípravku Stodette během těhotenství, není možné stanovit jeho nepříznivé účinky na těhotenství nebo plod a novorozence, protože o tom nejsou k dispozici žádné epidemiologické údaje.

Kojení

Užívání kombinované perorální antikoncepce během kojení může vést ke snížení objemu vytvořeného mléka a ke změně jeho složení. Malá množství léčivých a pomocných látek se vylučují do mléka, což může ovlivnit novorozence. Užívání přípravku Stodette kojícím matkám se nedoporučuje.

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Stodette nemá žádný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

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.

Nejzávažnější nežádoucí účinky u žen, které užívají kombinovanou hormonální antikoncepci, viz bod 4.4.

Následující klasifikace byla použita při určení frekvence výskytu nežádoucích účinků:

velmi časté ($\geq 1/10$)

časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

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

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

velmi vzácné ($< 1/10\ 000$)

není známo (z dostupných údajů nelze určit)

V rámci každé skupiny frekvence výskytu jsou uvedeny nežádoucí účinky v pořadí klesající závažnosti.

Třída orgánových systémů	Frekvence nežádoucích účinků				
	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Infekce a infestace	vaginitida, včetně vaginální kandidózy				
Poruchy imunitního systému			anafylaktické reakce s velmi vzácnými případy urtikarie, angioneurotický edém, poruchy krevního oběhu a dýchacího systému	zhoršení systémového lupus erythematosus	exacerbace příznaků dědičného a získaného angioedému

Poruchy metabolismu a výživy	změna hmotnosti	změna plazmatických lipidů včetně hypertriglyceridemie; změna chuti k jídlu (zvýšení nebo snížení)	intolerance glukózy	exacerbace porfyrie	
Psychiatrické poruchy	změna nálady včetně deprese, změna libida				
Poruchy nervového systému	nervozita závratě			exacerbace chorey	
Poruchy oka			podráždění kontaktními čočkami	retinální vaskulární trombóza, zánět očního nervu	
Srdeční poruchy		arteriální hypertenze			
Cévní poruchy			Venózní tromboembolismus (VTE), arteriální tromboembolismus (ATE)		
Gastrointestinální poruchy	bolest břicha, nevolnost, zvracení	křeče v břiše, nadýmání		pankreatitida	
Poruchy jater a žlučových			cholestatický ikterus	hepatocelulární karcinom, adenom jater, biliární litiáza, cholestáza	
Poruchy kůže a podkožní tkáně	akné	vyrážka, chloasma (melasma) s rizikem přetrvávání, hirsutismus, alopecie	erytema nodosum	erytema multiforme	
Poruchy ledvin a močových cest				hemolytický uremický syndrom	
Poruchy reprodukčního systému a prsu	bolest a napětí v prsou, sekrece, dysmenorea, změny				

	vaginálních sekretů a menstruace				
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	porucha vylučování tekutin, edém				

U žen, které užívají kombinovanou perorální antikoncepci, byly zaznamenány následující nežádoucí účinky (viz 4.4):

- arteriální nebo venózní tromboembolie;
- hypertenze;
- nádory jater;
- vznik nebo zhoršení onemocnění po užití kombinované perorální antikoncepce, jako například Crohnova choroba, ulcerózní kolitida, porfyrie, systémový lupus erythematosus, těhotenský herpes, Sydenhamova chorea, hemolytický uremický syndrom, cholestatická žloutenka;
- chloazma.

U žen, které užívají kombinovanou perorální antikoncepci, existuje mírně zvýšené riziko rakoviny prsu. Avšak vzhledem k tomu, že je riziko vzniku rakoviny prsu před 40. rokem věku malé, je v porovnání s celkovým rizikem toto riziko malé.

Rakovina prsu patří k hormon-dependentním nádorům. Některé stavy, jako například dřívější menstruace, pozdější menopauza (po 52. roce života), žena nerodička, anovulační cykly atd. jsou dlouhodobě uznávány jako rizikové faktory při vzniku rakoviny prsu. Tyto rizikové faktory zvyšují možnost hormonálních účinků při patogenezi rakoviny prsu. Hormonální receptory sehrávají klíčovou úlohu v biologii rakoviny prsu: některé z nich aktivují růstové hormony, jako je například transformující růstový faktor alfa (TGF-alfa).

Estrogeny a gestageny ovlivňují proliferaci buněk rakoviny prsu. Toto je kromě jiného biologickým důvodem pro farmaceutickou léčbu rakoviny prsu po menopauze s pozitivními receptory.

Několik epidemiologických studií zkoumajících souvislost mezi užíváním kombinované perorální antikoncepce a rakovinou prsu potvrdilo, že vznik rakoviny prsu u žen středního věku souvisí s brzkým zahájením užívání a dlouhodobým užíváním kombinované perorální antikoncepce. Navzdory tomu je to pouze jeden z dalších možných faktorů.

Další informace viz bod 4.3 a 4.4.

Interakce

Následkem interakcí jiných léků (enzymatických induktorů) s perorálními kontraceptivy může být krvácení z průniku a/nebo selhání kontracepčního účinku (viz bod 4.5).

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

Nebylo pozorováno žádné závažné poškození způsobené předávkováním. Předávkování může způsobit nevolnost, zvracení a u mladých dívek krvácení z vysazení. Není nutná zvláštní léčba. V případě nutnosti lze zahájit symptomatickou léčbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: gestageny a estrogeny ve fixní kombinaci
ATC kód: G03AA10

Přípravek Stodette je kombinovaná perorální antikoncepce. Její estrogenovou složku tvoří etinylestradiol a její gestagenovou složkou je gestoden.

Kombinovaná perorální antikoncepce může mít kromě ochrany před otěhotněním i jiné prospěšné účinky. Menstruační cykly jsou pravidelnější a síla a intenzita krvácení klesá. To může pomoci i při snížení rizika anémie z důvodu nedostatku železa.

Antikoncepce s vyššími dávkami etinylestradiolu (např. 50 µg) nabízí podstatnou ochranu před rizikem vzniku určitých druhů rakoviny (např. rakoviny vaječnicků a endometria), ovariálních cyst, zánětem pánve, benigními onemocněními prsů a mimoděložním těhotenstvím. Není známo, zda i nižší dávky kombinované perorální antikoncepce mají tyto výhody.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Etinylestradiol

Absorpce

Perorálně podávaný etinylestradiol se rychle a kompletně absorbuje. Maximální plazmatická hladina po podání přípravku Stodette - okolo 80 pg/ml je dosahována 1-2 hodiny po podání. Po absorpci a po „prvním průchodu játry“ je etinylestradiol ve velkém rozsahu metabolizován, proto je průměrná biologická dostupnost asi 60%.

Distribuce

Etinylestradiol se značně, avšak nespecificky váže na sérový albumin (přibližně 98%) a zvyšuje hladiny globulinu vážícího steroidní hormony (SHBG). Distribuční objem etinylestradiolu je přibližně 5 l/kg.

Biotransformace

Ethinylestradiol podléhá významnému metabolismu prvního průchodu v tenkém střevě a játrech. Ethinylestradiol je primárně metabolizován aromatickou hydroxylací, vzniká však velké množství různých hydroxylovaných a methylovaných metabolitů, které jsou přítomny jako volné metabolity nebo jako konjugáty s glukuronidy a sulfáty. Metabolická clearance ethinylestradiolu je uváděna kolem 5 ml/min/kg.

In vitro je ethinylestradiol reversibilní inhibitor CYP2C19, CYP1A1 a CYP1A2 a pevně vázaný inhibitor CYP3A4/5, CYP2C8 a CYP2J2.

Eliminace

Sérová hladina etinylestradiolu klesá ve dvou fázích, charakterizovaných poločasy 1 hodina a 12-24 hodin. Nedochozí k vylučování nezměněného léku. Metabolity etinylestradiolu jsou vylučovány do moči a žluče v poměru 4:6 a s poločasem asi 1 den.

Ustálený stav

Ustáleného stavu se dosahuje po 3-4 dnech; sérová hladina je o 30 – 40% vyšší než po užití jedné dávky.

Gestoden

Absorpce

Perorálně podávaný gestoden se rychle a kompletně absorbuje. Maximální sérová hladina v hodnotě 4 ng/ml je dosahována 1 hodinu po užití přípravku Stodette. Jeho biologická dostupnost je asi 99%.

Distribuce

Gestoden se váže na sérový albumin a SHBG. 1-2% hladiny léku se vyskytují nevázané, zatímco 50-70% je vázáno na SHBG. Zvýšení hladiny SHBG, které může být způsobeno také etinylestradiolem, zvyšuje poměr navázání na SHBG oproti navázání na albumin. Předpokládaný distribuční objem gestodenu je přibližně 0,7 l/kg.

Biotransformace

Gestoden se zcela metabolizuje. Množství eliminované ze séra metabolismem je 0,8 ml/min/kg. Při současném podávání etinylestradiolu nedochází k žádné interakci.

Eliminace

Sérová hladina gestodenu klesá ve dvou fázích. Pro poslední fázi je charakteristický poločas 12-25 hodin. Nedochází k vylučování nezměněného léku. Metabolity jsou vylučovány do moči a žluče v poměru 6:4 a s poločasem asi 1 den.

Ustálený stav

Farmakokinetiku gestodenu určuje sérová hladina SHBG, kterou může etinylestradiol ztrojnásobit. Při denním užívání je sérová hladina gestodenu maximálně 4násobně vyšší a ustáleného stavu je dosaženo ve druhé polovině cyklu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, karcinogenního potenciálu a reprodukční toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Ovšem nelze opomenout, že pohlavní hormony mohou podporovat zvýšený růst určitých hormon-dependentních tkání a nádorů.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

natrium-kalcium-edetát
monohydrát laktózy
kukuřičný škrob
povidon
magnesium-stearát

Obalovaná vrstva:

sacharóza
povidon
makrogol 6000
uhličitan vápenatý

mastek
montanglykolový vosk

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Uchovávejte blistr v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/Al blistr, krabička

21 nebo 3x21 obalených tablet

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bausch Health Ireland Limited
3013 Lake Drive, Citywest Business Campus
Dublin 24, D24PPT3
Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

17/313/08-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 4. 6. 2008

Datum posledního prodloužení registrace: 30. 11. 2011

10. DATUM REVIZE TEXTU

13. 1. 2023