

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

MINULET 0,030 mg/0,075 mg obalené tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna obalená tableta obsahuje ethinylestradiolum 0,030 mg a gestodenum 0,075 mg.

Pomocné látky:

Jedna obalená tableta obsahuje 37,43 mg monohydrátu laktózy a 19,66 mg sacharózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Obalené tablety

Bílé, kulaté, lesklé bikonvexní obalené tablety

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikace

Prevence otěhotnění.

Rozhodnutí předepsat přípravek MINULET 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 MINULET v porovnání s dalšími přípravky CHC (kombinovaná hormonální antikoncepce) (viz body 4.3 a 4.4).

4.2. Dávkování a způsob podání

Jak se přípravek MINULET užívá

Tablety 1-21 obsahují léčivé látky (aktivní tablety)

Tablety se musí užívat v pořadí uvedeném na balení každý den přibližně ve stejnou denní dobu. Užívá se jedna tableta denně po 21 po sobě jdoucích dní, následuje 7-denní přestávka v užívání. Následující den po přestávce v užívání se začínají užívat tablety z nového balení. Krvácení z hormonálního spádu obvykle začíná 2.-3. den po užití poslední tablety a nemusí skončit do zahájení užívání z nového balení.

Jak začít užívat přípravek MINULET

Pokud (v předchozím měsíci) nebyla podávána žádná hormonální antikoncepce

Začíná se prvním dnem menstruačního cyklu (tj. prvním dnem menstruačního krvácení). Užívání je možno zahájit také 2. – 7. den cyklu (např. v neděli), avšak po prvních 7 dnech užívání tablet se doporučuje používat ještě doplňkovou nehormonální antikoncepční metodu (např. kondom se spermicidy).

Přechod z jiného CHC (kombinované hormonální antikoncepce)

Preferenčně první tabletu přípravku MINULET má žena užít následující den po užití poslední účinné tablety CHC, nejpozději však následující den po obvyklém období bez užívání tablet, nebo po užívání tablet bez léčivé látky.

Přechod z čistě progestogenové antikoncepce (mikrotablety, injekce, nitroděložní tělísko, implantát)

- Žena může přejít kterýkoli den z mikrotablet s obsahem samotného progestogenu tak, že následující den začne místo nich užívat přípravek MINULET.
- Podávání přípravku MINULET musí být zahájeno v den odstranění implantátu či nitroděložního tělíška.
- Podávání přípravku MINULET musí být zahájeno v den, kdy má být podána další injekce

Žena má být vždy upozorněna na nutnost použít ještě doplňkovou nehormonální metodu antikoncepce po dobu prvních 7 dní podávání přípravku MINULET.

Užívání po potratu v prvním trimestru

Užívání může začít okamžitě. Doplňková antikoncepce není nutná.

Užívání přípravku po porodu nebo po potratu ve druhém trimestru

Vzhledem ke zvýšenému riziku tromboembolie v časném poporodním období by užívání přípravku MINULET nemělo začít dříve, než 28 dní po porodu u nekojících matek, nebo po potratu ve druhém trimestru. Ženy mají být upozorněny, že po prvních 7 dní užívání tablet mají současně používat dodatečnou nehormonální metodu antikoncepce. Pokud však již došlo k pohlavnímu styku, je třeba před zahájením užívání přípravku MINULET vyloučit těhotenství nebo počkat na první menstruační krvácení (viz také bod 4.4. Tromboembolická nemoc a arteriální tromboembolie, a bod 4.6.).

Zapomenutí užít tabletu

Pokud dojde k opomenutí užít tabletu a zvláště pokud zapomenuté tablety překročí do období přestávky v užívání tablet, může dojít ke snížení antikoncepčního účinku.

- Když pacientka zapomene užít jednu tabletu, měla by si ji vzít nejpozději do 12 hodin od běžné doby užívání. Další tablety se užívají v obvyklou dobu.
- Jestliže doba od užití poslední tablety přesáhne 12 hodin, antikoncepční ochrana může být snížena. Poslední zapomenutá tableta se má užít co nejdříve, jakmile si to pacientka uvědomí. Další tablety se užívají v obvyklou dobu, a to i v případě, že by v jeden den měly být užity dvě tablety. Avšak po následujících 7 dní je nutné používat nějakou doplňkovou nehormonální antikoncepční metodu.

Jestliže těchto 7 dní přesáhne přes poslední tabletu v balení, po užití poslední tablety z prvního balení se následující den pokračuje užitím první tablety z následujícího balení. Tím se zabrání prodloužení přestávky v užívání účinných tablet, což by mohlo zvýšit riziko vzniku ovulace. V tomto případě není pravděpodobné, že by se krvácení z hormonálního spádu dostavilo před využíváním tablet z druhého balení, ale může dojít ke špinění nebo k intermenstruačnímu krvácení v období užívání tablet. Nedojde-li ke krvácení z hormonálního spádu ani po doužívání druhého balení, je třeba nejprve vyloučit možnost těhotenství a teprve poté přípravek znovu začít užívat.

Rady pro případ zvracení a/či průjmu

Dojde-li ke zvracení nebo průjmu do 4 hodin po užití tablety, nemusí dojít k úplnému vstřebání obsažených látek. V takovém případě se postupuje jako při zapomenuté tabletě (viz výše). Žena musí užít samostatnou tabletu (tablety) z náhradního balení.

Jak prodloužit cyklus

Prodloužení cyklu pacientka docílí, jestliže místo přestávky mezi baleními užívá bez přerušení tablety z nového balení přípravku MINULET. Období bez menstruačního krvácení může trvat podle přání pacientky až do využívání druhého balení. V průběhu však může dojít ke krvácení z průniku nebo ke špinění. K pravidelnému užívání přípravku MINULET se pak pacientka vrací po 7 dnech přestávky v užívání mezi baleními.

4.3. Kontraindikace

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

- 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 déletrvajícím 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.

- Přecitlivělost na některou z léčivých či pomocných látek přípravku MINULET

- Trombogenní valvulopatie

- Trombogenní poruchy srdeční frekvence

- Dědičná nebo získaná trombofilie

- Diagnostikovaný nebo suspektní karcinom prsu, nebo jiný diagnostikovaný nebo suspektní estrogen-dependentní nádor

- Jaterní adenom nebo karcinom nebo akutní jaterní onemocnění, dokud se jaterní funkce nevrátí do normálu

- Vaginální krvácení neznámé etiologie

- Zánět slinivky břišní spojený s hypertriglyceridemií (nyní nebo v minulosti)

- Diagnostikované nebo suspektní těhotenství

Přípravek MINULET je kontraindikovaný 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

Zvláštní upozornění

Přípravek obsahuje laktózu a sacharózu. Pacientkám se vzácnými poruchami tolerance galaktózy, fruktózy, deficiencí laktázy, malabsorpce glukózy-galaktózy či se sacharózo-isomaltózovou nedostatečností by přípravek neměl být podáván.

Kouření cigaret zvyšuje riziko závažných kardiovaskulárních nežádoucích účinků užíváním CHC. Toto riziko se zvyšuje s věkem a s mírou kouření a je zcela zřetelné u žen věku nad 35 let. Ženy, které užívají CHC, by měly být důrazně upozorněny, že nesmí kouřit.

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.

Pokud jsou přítomna jakákoli onemocnění nebo rizikové faktory uvedené níže, měla by být vhodnost přípravku MINULET 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 MINULET 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 MINULET 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 MINULET, 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 trávající 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 jejich 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 6 případy² u žen, které používají CHC obsahující levonorgestrel.

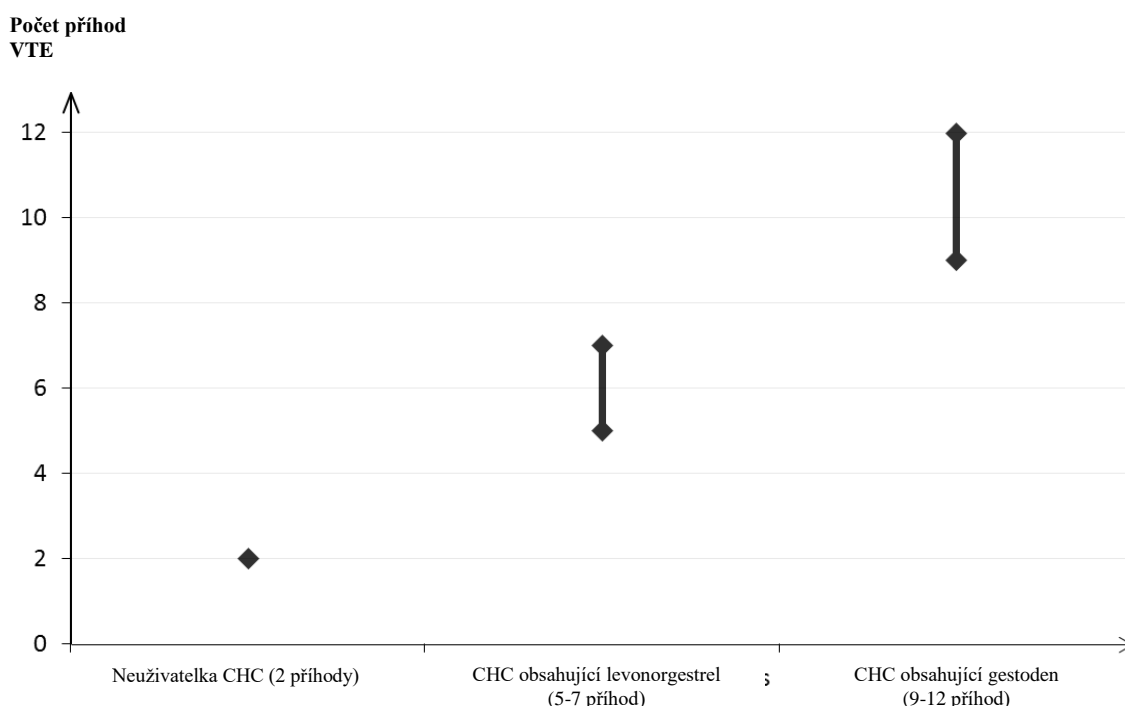
V obou případech je tento počet VTE za rok menší než počet očekávaný u žen během těhotenství nebo po porodu.

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



Epidemiologické studie prokázaly, že výskyt troboembolické nemoci u pacientek užívajících kontraceptiva s nízkou dávkou estrogenu (do 50 mcg ethinylestradiolu) se pohybuje od 20 do 40 případů na 100 tisíc žen, které užívaly přípravek jeden rok; Toto odhadované riziko se liší v závislosti na progestinu. Pro srovnání u žen, které přípravky neužívají, je riziko 5 až 10 případů na 100 tisíc žen, které přípravek užívaly jeden rok.

Odhaduje se, že celkové relativní riziko vzniku příhod tromboembolické nemoci po užívání CHC, obsahujících 30 mcg ethinylestradiolu s desogestremem nebo gestodenem je 1,5 až 2,0 x vyšší než u přípravků obsahujících méně než 50 mcg ethinylestradiolu a levonorgestrel. Incidence příhod tromboembolické nemoci po užívání CHC, obsahujících levonorgestrel v kombinaci s méně než 50 mcg ethinylestradiolu je přibližně 20 případů na 100 tisíc žen-roků. U CHC s obsahem 30 mcg ethinylestradiolu v kombinaci s desogestremem nebo gestodenem je tato incidence přibližně 30-40 případů na 100 tisíc žen-roků., tj o 10-20 případů na 100 tisíc žen, které přípravek užívaly jeden rok a více.

Epidemiologické údaje nenaznačují nižší riziko vzniku tromboembolické nemoci pro kombinovanou perorální antikoncepci obsahující desogestrel nebo gestoden se 20 mcg ethinylestradiolu v porovnání s přípravky, obsahujícími 30 mcg ethinylestradiolu.

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

Všechny uvedené informace mají být brány v úvahu při výběru vhodné antikoncepční metody a při předepisování CHC.

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 MINULET 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 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 MINULET 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 „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 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 MINULET 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.

Oční léze

U žen, užívajících CHC byla pozorována trombóza cév sítnice, která může vést k částečnému nebo úplnému oslepnutí. V případě příznaků jako jsou poruchy vidění, protruze nebo diplopie, edém papily nebo vaskulární léze sítnice, je třeba ihned přerušit užívání CHC a vyšetřit příčiny.

Krevní tlak

U žen, užívajících CHC bylo pozorováno zvýšení krevního tlaku.

U žen s hypertenzí, s hypertenzí v anamnéze nebo s chorobami spojenými s hypertenzí (včetně některých onemocnění ledvin) je lepší dát přednost jiné metodě antikoncepce. Pokud užívají CHC, doporučuje se jejich přísné sledování; při signifikantním zvýšení krevního tlaku okamžité přerušování užívání.

Používání CHC je kontraindikováno u žen s nezvládnutelnou hypertenzí (viz bod 4.3.).

Karcinom reprodukčních orgánů

Karcinom děložního čípku

Nejdůležitějším rizikovým faktorem pro rakovinu děložního hrdla je přetrvávající infekce lidským papilomavirem.

Některé studie svědčí o možné spojitosti užívání CHC s rizikem intraepiteliálních nádorů nebo invazivní rakoviny děložního čípku v určité populaci žen. Stále však přetrvávají polemiky o tom, do jaké míry jsou tyto nálezy způsobeny rozdíly v sexuální chování a dalšími faktory. V případě nenormálního genitálního krvácení neznámého původu, je třeba využít adekvátní diagnostické metody ke zjištění jeho příčiny.

Rakovina prsu

Metaanalýza výsledků 54 epidemiologických studií prokazuje mírně zvýšené relativní riziko (1,24) diagnostikované rakoviny prsu u žen, užívajících CHC v porovnání s těmi, které ji nikdy neužívaly. Zvýšené riziko postupně mizí v průběhu 10 let po ukončení užívání CHC. Tyto studie neposkytují průkaz příčiny. Pozorované zvýšení rizika diagnostikované rakoviny prsu může být důsledkem časnějšího odhalení rakoviny prsu u uživatelůk CHC (protože jsou pravidelněji klinicky sledovány), nebo důsledkem užívání CHC, nebo důsledkem obou kombinací. Protože rakovina prsu je u žen do 40 let věku vzácná, převýšení počtu diagnostikovaných případů u žen, které užívají nebo užívaly CHC je malé v porovnání s celoživotním rizikem rozvoje rakoviny prsu. U uživatelůk perorální antikoncepce je diagnostikovaná rakovina prsu klinicky méně rozvinutá než u žen, které nikdy perorální antikoncepci neužívaly.

Jaterní neoplazie/Jaterní onemocnění

Užívání CHC je spojeno ve velmi vzácných případech s jaterním adenomem a v extrémně vzácných případech s hepatocelulárním karcinomem. Riziko se zvyšuje s délkou užívání CHC. Ruptura adenomu jater může skončit smrtí v důsledku intraabdominální hemoragie.

U pacientek s cholestázou v důsledku užívání CHC v anamnéze nebo u žen které měly cholestázu v těhotenství, je rozvoj těchto stavů při užívání CHC pravděpodobnější. Jestliže tyto pacientky užívají CHC, mají být pozorně sledovány, a pokud se stavy vrátí, je třeba užívání CHC ukončit.

Po podávání CHC bylo hlášeno hepatocelulární poškození. Časné odhalení hepatocelulárního poškození, vyvolaného lékem, a vysazení léku může snížit závažnost hepatotoxicity. Je-li diagnostikováno hepatocelulární poškození, pacientky by měly ukončit užívání CHC, začít používat některou formu nehormonální antikoncepce a poradit se s lékařem.

Akutní nebo chronické poruchy jaterních funkcí si mohou vynutit přerušování užívání CHC dokud se funkce jater nevrátí k normálu.

Migréna/bolest hlavy

Nástup nebo exacerbace migrény nebo rozvoj bolesti hlavy s novými příznaky, které se opakují, přetrvávají, nebo jsou závažné, vyžadují přerušování užívání CHC a vyšetření příčiny.

Ženy s migrénou (zvláště spojenou s aurou), které užívají CHC, mají zvýšené riziko iktu (viz také bod 4.3).

Imunitní

Angioedém

Exogenní estrogény mohou vyvolat nebo zhoršit příznaky angioedému, a to zejména u žen s hereditárním angioedémem.

Upozornění

Lékařské vyšetření/konzultace

Před dalším zahájením léčby přípravkem MINULET 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 MINULET 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 hormonální antikoncepce nechrání před HIV infekcí (AIDS) a dalšími sexuálně přenosnými chorobami.

Obdobné lékařské vyšetření se má periodicky opakovat po celou dobu užívání CHC nejméně jednou za rok.

Účinek na hladiny cukrů a lipidů

U uživatelek perorální antikoncepce byla pozorována glukózová intolerance. Pacientky s diabetem nebo s poruchou glukózové tolerance, které užívají CHC, mají být pečlivě monitorovány (viz bod 4.3).

Malý podíl žen má nežádoucí změny hladin tuků při užívání CHC. U žen s nezvládnutelnou dyslipidemií by se mělo uvažovat o nehormonální antikoncepci. U malého počtu uživatelek CHC se může rozvinout perzistentní hypertriglyceridemie. Zvýšení hladiny triglyceridů v krvi může vést k pankreatitidě a dalším komplikacím.

Estrogény zvyšují sérové hladiny lipoproteinů s vysokou hustotou (HDL cholesterol), zatímco u řady progestinů bylo zjištěno snížení hladiny HDL cholesterolu. Některé progestiny mohou zvyšovat hladiny lipoproteinů s nízkou hustotou (LDL) a mohou ztížit zvládnutí hyperlipidemie. Výsledný

účinek CHC závisí na vyváženosti dávek estrogenu a progestinu a na typu a celkovém množství progestinů v kontraceptivu. Při výběru vhodného CHC je třeba brát v úvahu dávky obou hormonů.

Pokud se pacientky léčené na hyperlipidemii rozhodnou užívat CHC, je třeba je pečlivě sledovat.

Genitální krvácení

U některých žen se v době užívání tablet bez léčivé látky nemusí dostavit krvácení z hormonálního spádu. Pokud nebyl CHC správně užíván předtím, než došlo k prvnímu vynechání krvácení z hormonálního spádu, nebo pokud se nedostaví krvácení z hormonálního spádu 2× za sebou, je třeba ihned přerušit užívání a až do vyloučení možného otěhotnění používat náhradní nehormonální metodu antikoncepce.

U žen, užívajících CHC, se může objevit krvácení z průniku/špinění, a to zvláště v průběhu prvních 3 měsíců užívání. Jestliže tyto stavy přetrvávají nebo se opakují, je třeba uvažovat o nehormonální příčině a využít k tomu přiměřené diagnostické metody. Po vyloučení patologických jevů je možno pokračovat v užívání CHC, nebo zvážit užívání jiného přípravku.

U některých žen se po přerušení užívání může objevit amenorhea (někdy s anovulací) nebo oligomenorhea, zvláště pokud se tyto stavy objevovaly již před užíváním přípravku.

Deprese

Uživatelky CHC s depresí v anamnéze mají být pečlivě sledovány, a pokud se deprese vrátí a má těžký průběh, je třeba užívání přípravku přerušit. Ženy, které se v průběhu užívání CHC stávají signifikantně depresivními mají přerušit užívání a používat alternativní metodu antikoncepce a pozorovat, zda příznaky mají příčinnou souvislost s užíváním antikoncepce.

Ostatní

Průjem a zvracení mohou redukovat absorpci léčivých látek, což může vést ke snížení jejich koncentrací v séru (viz také bod 4.2. a 4.5.).

Zvýšení hladiny ALT

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 5násobek horní hranice normálních hodnot (ULN) výrazně častěji u žen, které užívaly přípravky obsahující ethinylestradiol, jako jsou kombinovaná hormonální kontraceptiva (CHC) (viz body 4.3 a 4.5).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost CHC byla stanovena u žen v reprodukčním věku. Použití těchto přípravků před menarche není indikováno.

Geriatrická populace

Užívání CHC není indikováno u žen po menopauze.

4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Interakce ethinylestradiolu s některými látkami mohou vést ke snížení nebo zvýšení hladin ethinylestradiolu v séru.

Snížené hladiny ethinylestradiolu v séru mohou být příčinou zvýšené incidence krvácení z průniku a menstruačních nepravidelností a mohou snižovat účinnost CHC.

V průběhu současného užívání přípravků s obsahem ethinylestradiolu a látek, které mohou vést ke snížení jeho hladin v séru, se doporučuje současně s pravidelným užíváním CHC používat ještě náhradní nehormonální antikoncepční metodu. V případě prodlouženého užívání těchto léků nelze takové užívání CHC považovat za primární antikoncepční metodu.

Ještě nejméně 7 dalších dní po ukončení užívání látek, které mohou vést ke snížení hladin ethinylestradiolu v séru, se doporučuje používat nějakou náhradní nehormonální antikoncepční metodu. Delší používání náhradní nehormonální antikoncepční metody je žádoucí po ukončení užívání látek, které vedly k indukci jaterních mikrosomálních enzymů, což vedlo ke snížení hladin ethinylestradiolu v séru. V závislosti na dávce, délce užívání a na míře eliminace induktora trvá někdy až několik týdnů, než indukce enzymů úplně přestane.

Příklad látek, které mohou snižovat hladinu ethinylestradiolu v séru:

- všechny látky snižující dobu průchodu gastrointestinálním traktem, a tím i absorpci (např. laxativa),
- látky indukující jaterní mikrosomální enzymy, např. rifampicin, rifabutin, barbituráty, primidon, fenylobutazon, fenytoin, dexametazon, griseofulvin, topiramát, některé inhibitory proteáz, modafinil,
- třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*) a ritonavir* (možná indukci jaterních mikrosomálních enzymů),

Příklad látek, které mohou zvyšovat hladiny ethinylestradiolu v séru:

- atorvastatin,
- kompetitivní inhibitory sulfationu ve stěně GIT, např. askorbová kyselina (vitamin C) a paracetamol (acetaminophen),
- látky, inhibující isoenzymy cytochromu P 450 3A4, např. indinavir, flukonazol a troleandomycin,

Troleandomycin při současném užívání CHC může zvyšovat riziko intrahepatální cholestázy.

Ethinylestradiol může spolupůsobit na metabolizaci jiných léčiv inhibicí jaterních mikrosomálních enzymů, nebo indukci konjugace léčiv v játrech, především glukuronidace. Podle toho mohou být plazmatické a tkáňové koncentrace buď zvýšené (např. cyklosporin, teofylin, kortikosteroidy), nebo snížené (např. lamotrigin).

U pacientů léčených flunarizinem, při užívání CHC bylo zaznamenáno zvýšení rizika galaktorey.

Při předepisování léků, které se mají užívat současně, je třeba konzultovat dostupné informace, aby se předešlo potenciálním interakcím.

**Ačkoliv ritonavir je inhibitorem cytochromu P450 3A4, léčba ritonavirem ukázala snížení hladin ethinylestradiolu v séru. Viz výše.*

Farmakodynamické interakce

Souběžné podávání s léčivými přípravky obsahujícími ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir s ribavirinem nebo bez ribavirinu může zvýšit riziko zvýšení hladiny ALT (viz body 4.3 a 4.4). Proto je třeba užívatelky přípravku MINULET před zahájením léčby tímto kombinovaným léčebným režimem převést na alternativní antikoncepční metodu (např. antikoncepci obsahující jen gestagen nebo nehormonální metody antikoncepce). Přípravek MINULET je možné znovu začít užívat 2 týdny po ukončení léčby tímto kombinovaným léčebným režimem.

Interference s laboratorními testy a jinými diagnostickými testy

Užívání CHCs může způsobit určité fyziologické změny, které se mohou promítnout do výsledků některých laboratorních testů, včetně:

- biochemických parametrů jaterních funkcí (včetně snížení bilirubinu a alkalické fosfatázy), funkcí štítné žlázy (zvýšený celkový T3 a T4 v důsledku zvýšení TBG, snížení volného T3), funkcí nadledvin (zvýšená hladina kortizolu v plazmě, zvýšení kortizol vázícího globulinu, snížení dehydroepiandrosteron sulfátu, (DHEAS), a renálních funkcí (zvýšená hladina kreatininu a zvýšení clearance kreatininu),
- plazmatických hladin transportních bílkovin, jako jsou kortikosteroidy vázící globuliny a lipidy/lipoproteinové frakce,

- parametrů metabolismu cukrů,
- parametrů koagulace a fibrinolýzy,
- poklesu hladiny folátů v séru.

4.6. Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Před zahájením užívání přípravku MINULET je třeba vyloučit těhotenství. Pokud dojde k početí v průběhu užívání CHC, přípravek se musí okamžitě přestat užívat. Neexistuje žádný přesvědčivý důkaz, že estrogen a progestin obsažený v CHC poškodí vyvíjející se dítě v případě nechtěného početí během užívání CHC. Viz bod 4.3

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

Kojení

V mléce kojících matek byla identifikována malá množství antikoncepčních steroidů a/nebo metabolitů a u kojených dětí bylo pozorováno několik nežádoucích účinků, např. žloutenka a zvětšení prsů. CHC mohou ovlivnit kojení tak, že může snížit produkci a změnit složení mateřského mléka.

Užívání CHCs v době kojení se obecně nedoporučuje až do úplného odstavení dítěte.

4.7. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Není relevantní.

4.8. Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky jsou seřazeny podle kategorií četnosti:

Velmi časté	≥ 1/10
Časté	≥ 1/100 a < 1/10
Méně časté	≥ 1/1 000 a < 1/100
Vzácné	≥ 1/10 000 a < 1/1 000
Velmi vzácné	< 1/10 000
Není známo	(z dostupných údajů nelze určit)

Popis vybraných nežádoucích účinků

Podávání CHC vyvolávalo:

- 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,
- zvýšené riziko rozvoje intraepiteliálních nádorů a rakoviny děložního čípku,
- zvýšené riziko diagnózy rakoviny prsu
- zvýšené riziko benigních jaterních nádorů (např. fokální nodulární hyperplazie, jaterní adenom).

Třídy orgánových systémů Nežádoucí účinky

Infekce a infestace

Časté: Zánět pochvy včetně vaginální kandidózy

Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)

Velmi vzácné: Hepatocelulární karcinom.

Poruchy imunitního systému

- Vzácné: Anafylaktické/anafylaktoidní reakce, včetně velmi vzácných případů kopřivky, angioedém a závažné reakce s respiračními a oběhovými příznaky
Velmi vzácné: Exacerbace systémového lupus erythematoses

Poruchy metabolismu a výživy

- Časté: Změny hmotnosti (zvýšení nebo snížení)
Méně časté: Změny hladin sérových lipidů, včetně hypertriglyceridemie, změny chuti k jídlu (zvýšení nebo snížení)
Vzácné: Snížení sérové hladiny kyseliny listové*, intolerance glukózy
Velmi vzácné: Exacerbace porfyrie

Psychiatrické poruchy

- Časté: Poruchy nálady, včetně deprese; změny libida

Poruchy nervového systému

- Velmi časté: Bolest hlavy, včetně migrény
Časté: Nervozita; závratě
Velmi vzácné: Exacerbace chorey

Poruchy oka

- Vzácné: Nesnášenlivost kontaktních čoček
Velmi vzácné: Neuritida optiku**; trombóza cév sítnice

Srdeční poruchy

- Méně časté: Zvýšení krevního tlaku

Cévní poruchy

- Vzácné: Žilní tromboembolismus (VTE), arteriální tromboembolismus (ATE)
Velmi vzácné: Zhoršení křečových žil

Gastrointestinální poruchy

- Časté: Nauzea, zvracení, bolest břicha
Méně časté: Křeče břicha; nadýmání
Velmi vzácné: Pankreatitis, ischemická kolitida
Není známo: Zánětlivé onemocnění střev (Crohnova choroba, ulcerózní kolitida)

Poruchy jater a žlučových cest

- Vzácné: Cholestatická žloutenka
Velmi vzácné: Onemocnění žlučníku, včetně cholelitiázy***
Není známo: Hepatocelulární poškození (např. hepatitida, porucha funkce jater)

Poruchy kůže a podkožní tkáň

- Časté: Akné
Méně časté: Exantém; chloasma (melasma), která může přetrvávat; hirsutismus, alopecie
Vzácné: Erythema nodosum
Velmi vzácné: Erythema multiforme

Poruchy ledvin a močových cest

- Velmi vzácné: Hemolyticko-uremický syndrom

Poruchy reprodukčního systému a choroby prsu

- Velmi časté: Krvácení z průniku/špinění
Časté: Bolest prsů; citlivost prsů; zvětšení prsů; výtok; dysmenorhea, změna menstruačního krvácení; změna ektopia děložního čípku a sekrece; amenorhea

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Velmi časté: Zadržování tekutin/edém

- * Užívání CHC může snížit hladiny folátů v séru. To může být klinicky významné, pokud žena otěhotní krátce po vysazení CHC.
- ** Zánět očního nervu může vést k částečnému nebo úplnému oslepnutí.
- *** CHC může zhoršit existující poruchy žlučníku a může urychlit rozvoj těchto nemocí u žen, které byly předtím bez příznaků.

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: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9. Předávkování

Příznaky předávkování perorální antikoncepcí u dospělých a dětí mohou zahrnovat nauzeu, zvracení, citlivost a bolestivost prsů, závratě, bolesti břicha, ospalost/únavu; u žen se může objevit krvácení z hormonálního spádu. Neexistuje specifické antidotum a další léčení, je-li nezbytné, se řídí příznaky.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: pohlavní hormony a modulátory genitálního systému, hormonální antikoncepce pro systémové použití, progestiny a estrogeny, fixní kombinace.

ATC kód: G03AA10.

Mechanismus účinku

CHC účinkují tak, že potlačují gonadotropiny. Ačkoli primárním mechanismem tohoto účinku je inhibice ovulace, spolupůsobí i další faktory, jako je změna cervikální sekrece (která činí přístup spermií do dělohy obtížnějším) a změny endometria (snižuje se pravděpodobnost nidace vajíčka).

Pokud se CHC užívají důsledně a správně, pravděpodobné selhání je 0,1% ročně, ale míra selhání během obvyklého použití je 5% ročně pro všechny druhy perorální antikoncepce. Účinnost většiny metod antikoncepce závisí na spolehlivosti, s níž jsou používány. Selhání je pravděpodobnější, jestliže se vynechá užití tablet.

Následující nekontraktivní zdravotní přínosy jsou podloženy epidemiologickými studiemi rozsáhlého užívání CHC, obsahující vyšší dávky než 35 mcg ethinylestradiolu nebo 50 mcg mestranolu.

Účinky na menstruaci:

- Pravidelnější menstruační cyklus
- Snížení ztrát krve a snížení výskytu anémie z nedostatku železa
- Snížený výskyt dysmenorhey

Účinky spojené s inhibicí ovulace:

- Snížení incidence funkčních ovariálních cyst
- Snížení incidence ektopických těhotenství

Další nekontraseptivní zdravotní přínosy:

- Snížení incidence fibroadenomů a fibrocystických změn prsu
- Snížení incidence akutních zánětlivých onemocnění pánevních orgánů
- Snížení incidence rakoviny endometria
- Snížení incidence rakoviny ovarií

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Gestoden

Absorpce:

Gestoden se rychle a úplně absorbuje z gastrointestinálního traktu. Jeho biologická dostupnost je přibližně 99%. Po jednotlivé dávce se dosahuje maximální koncentrace v séru do 1 hodiny.

Distribuce:

V séru se gestoden primárně váže (50-70%) na globulin vázající sexuální hormony (SHBG) a v menší míře na sérový albumin. Pouze minimální podíl gestodenu (1-2%) je v plazmě přítomen ve formě volné látky. Ta má obzvláště vysokou afinitu ke specifické vazbě na SHBG. Ustáleného stavu látky se dosahuje ve druhé polovině léčebného cyklu.

Metabolismus:

Gestoden je úplně metabolizován redukcí 3-keto skupiny a Δ -4 dvojně vazby a postupnou hydroxylací. Přítomnost gestodenu neměla žádný signifikantní účinek na kinetiku ethinylestradiolu při současném podání gestodenu s ethinylestradiolem.

Eliminace:

Sérové hladiny gestodenu se snižují ve dvou fázích. Po opakovaném perorálním podání je celkový poločas eliminace gestodenu 16-18 hodin. Metabolity gestodenu jsou vyloučeny ve větší míře močí než stolicí.

Ethinylestradiol

Absorpce:

Ethinylestradiol se rychle a úplně absorbuje z gastrointestinálního traktu. Jeho biologická dostupnost je asi 40–60 %. Po jednotlivé dávce se dosahuje maximální sérové koncentrace do 1-2 hodin.

Distribuce:

Ethinylestradiol se silně váže na sérový albumin (přibližně 98 %), a indukuje zvýšení sérové koncentrace SHBG. Po opakované perorální dávce se zvyšuje plasmatická koncentrace ethinylestradiolu asi o 30-50% a ustáleného stavu se dosahuje v průběhu druhé poloviny léčebného cyklu.

Metabolismus:

Ethinylestradiol podléhá presystémové konjugaci a prochází enterohepatickým oběhem. Je primárně metabolizován 2-hydroxylací enzymy cytochromu P450 za vzniku celé řady hydroxyl- a metylderivátů, které jsou přítomny jako volné metabolity a jako konjugáty s glukuronidy a sulfáty.

Eliminace:

Pokles sérových hladin ethinylestradiolu probíhá ve dvou fázích. Celkový poločas eliminace ethinylestradiolu v ustáleném stavu je přibližně 16 - 18 hodin. Metabolity jsou vyloučeny ve větší

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti přípravku

Toxikologické studie na zvířatech vyhodnocující možný dopad užívání přípravku na lidi byly provedeny nejdříve pro obě komponenty přípravku, ethinylestradiol a gestoden a pak pro jejich kombinaci.

Nebyly prokázány žádné účinky, které by ukazovaly na neočekávané riziko pro lidi během systémové toleranční studie po opakovaném podávání.

Studie akutní toxicity neprokázaly riziko akutního nepříznivého efektu v případech náhodného užití mnohonásobné denní dávky.

Toxikologické studie sledující možnou tumorogenní aktivitu dlouhodobých, opakovaných dávek, neprokázaly tumorogenní potenciál v případě terapeutického užití přípravku u lidí. Nicméně je třeba mít na mysli, že pohlavní steroidy mohou zvýšit růst určitých tkání a nádorů závislých na těchto hormonech.

Studie embryotoxicity a teratogenity ethinylestradiolu a vyhodnocení efektu dané kombinace na fertilitu živočišných rodičů, fetální vývoj, laktaci a rozmnožování potomků neukázaly na nebezpečí nežádoucích účinků na lidi při doporučeném podávání přípravku. V případě náhodného užití přípravku po otěhotnění je indikováno okamžité ukončení léčby.

Studie *in vitro* a *in vivo* prováděné s ethinylestradiolem a gestodenem neukazují na mutagenní potenciál.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1. Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

Monohydrát laktosy

Kukuřičný škrob

Povidon 25

Magnesium-stearát

Natrium-kalcium-edetát

Potah tablety:

Sacharosa

Uhličitan vápenatý

Mastek

Makrogol 6000

Povidon 90

Upravený montánní vosk

6.2. Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3. Doba použitelnosti

3 roky

6.4. Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25°C v původním vnitřním obalu a v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5. Druh obalu a velikost balení

PVC/Al blistr, krabička. Blistry jsou uloženy v zataveném hliníkovém sáčku s vysoušedlem silikagel.

Každý blistr obsahuje 21 bílých obalených tablet.

Přípravek MINULET se vyrábí v balení s 1×21, 3×21 a 6×21 obalenými tabletami.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6. Návod k použití přípravku, zacházení s ním a k jeho likvidaci

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Pfizer, spol.s r.o.
Stroupežnického 17
150 00 Praha 5
Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

17/200/89–C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

15.9.1989 / 23.2. 2011

10. DATUM REVIZE TEXTU

14. 12. 2018