

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Ayreen

2,0 mg/0,03 mg

potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje dienogestum 2 mg a ethinylestradiolum 0,03 mg.

Pomocné látky: Jedna potahovaná tableta obsahuje 46,92 mg monohydrátu laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahované tablety.

Bílé kulaté bikonvexní potahované tablety.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Perorální kontracepce.

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

4.2 Dávkování a způsob podání

Cesta podání: perorální podání

Jak užívat přípravek Ayreen

Tablety se musí užívat každý den přibližně ve stejnou dobu, v pořadí vyznačeném na blistru. Je-li třeba, zapíjejí se tekutinou. Užívá se jedna tableta denně po dobu 21 po sobě následujících dnů. Užívání z nového balení začíná po sedmidenním intervalu bez užívání tablet, během něhož obvykle dochází ke krvácení z vysazení, které začíná obvykle za 2 – 3 dny po užití poslední tablety a nemusí skončit před zahájením užívání z dalšího balení.

Jak zahájit užívání přípravku Ayreen

- *Nepředcházelo-li užívání hormonální kontracepce (v předchozím měsíci)*

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

- *Převedení z kombinovaného hormonálního kontraceptiva (kombinovaného perorálního kontraceptiva - CHC), vaginálního kroužku nebo transdermální náplasti*

Žena by měla začít užívat přípravek Ayreen nejlépe následující den po užití poslední aktivní tablety (poslední tablety obsahující léčivé látky) jejího předchozího CHC, ale nejpozději v den následující po obvyklém intervalu bez užívání tablet nebo po období užívání placebo tablet předchozího CHC. V případě použití vaginálního kroužku nebo transdermální náplasti by měla žena začít s užíváním přípravku Ayreen nejlépe v den jejich odstranění, ale nejpozději v době, kdy by mělo dojít k jejich další aplikaci či zavedení.

- *Přechod z kontracepční metody obsahující pouze progesteron (pilulka s progesteronem, injekce, implantát) nebo z nitroděložního systému uvolňujícího progesteron (IUS)*

Žena může být převedena z pilulky s progesteronem kdykoli (z implantátu nebo z IUS v den jeho vyjmutí, z injekcí v den, kdy by měla být podána další injekce), ale ve všech těchto případech je třeba doporučit navíc užití bariérové metody kontracepce po dobu prvních 7 dnů užívání tablet.

- *Užívání po potratu v prvním trimestru*

Žena může začít s užíváním okamžitě. Pokud tak učiní, nepotřebuje další kontracepční opatření.

- *Užívání po porodu nebo po potratu ve druhém trimestru*

Ženě je třeba doporučit, aby zahájila užívání mezi 21. až 28. dnem po porodu nebo po potratu ve druhém trimestru. Pokud zahájí užívání později, je třeba doporučit, aby použila navíc bariérovou metodu kontracepce po dobu prvních 7 dnů. Pokud však již předtím došlo k pohlavnímu styku, je třeba před skutečným zahájením užívání CHC vyloučit těhotenství nebo musí žena vyčkat na první menstruační krvácení. Kojící ženy viz bod 4.6.

Postup při vynechání tablet

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

Je-li užití tablety opožděno **o více než 12 hodin**, kontracepční ochrana může být snížena. Postup při vynechání tablet se pak může řídit následujícími dvěma základními pravidly:

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

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

- 1. týden

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

- 2. týden

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

- 3. týden

Vzhledem k bezprostředně nadcházejícímu sedmidennímu intervalu bez užívání tablet je velké nebezpečí snížení spolehlivosti kontracepce. Přesto však upravením schématu užívání lze předejít snížení kontracepční

ochrany. Bude-li se pacientka řídit některým z následujících dvou možných postupů, není třeba používat další kontracepční opatření za předpokladu, že po dobu 7 dnů předcházejících vynechání první tablety užila všechny tablety správně. Není-li tomu tak, žena musí zvolit první z následujících dvou možností a použít navíc další kontracepční opatření po dobu 7 dnů.

1. Uživatelka musí užít poslední vynechanou tabletu okamžitě, jakmile si vzpomene, i kdyby to znamenalo užití dvou tablet současně. Poté pokračuje v užívání tablet v obvyklou dobu. Užívání z následujícího balení (blistry) pak zahájí okamžitě po spotřebování předchozího, tzn. mezi baleními není žádná přestávka. Krvácení z vysazení se pravděpodobně dostaví až po spotřebování druhého balení, ale během užívání tablet může dojít ke špinění nebo krvácení z průniku.
 2. Ženě lze také poradit, aby přerušila užívání tablet ze stávajícího balení. Tím vznikne interval 7 dnů bez užívání tablet včetně dnů, kdy byly tablety vynechány, a poté následuje užívání z dalšího balení.
- Pokud žena zapomene užít tablety a následně se nedostaví krvácení z vysazení v prvním normálním intervalu bez užívání tablet, je třeba zvážit možnost těhotenství.

Doporučení v případě gastrointestinálních obtíží

V případě závažnějších gastrointestinálních obtíží (například zvracení nebo průjem) nemusí dojít k úplnému vstřebání a je třeba dalších kontracepčních opatření. Dojde-li během 3-4 hodin po užití tablety ke zvracení, je třeba co nejdříve užít novou (náhradní) tabletu. Nová tableta se má, pokud možno, užít do 12 hodin od obvyklé doby užívání. Pokud uplynulo více než 12 hodin, lze aplikovat postup při vynechání tablety uvedený v bodě 4.2 „Postup při vynechání tablet“. Nechce-li žena měnit obvyklé schéma užívání tablet, musí užít zvláštní tabletu (y) z jiného balení.

Jak oddálit krvácení z vysazení

Přeje-li si žena oddálit krvácení, musí pokračovat v užívání tablet z dalšího balení Ayreen bez obvyklého intervalu bez užívání. Tak lze pokračovat podle přání až do využívání druhého balení. Během této doby může žena pozorovat krvácení z průniku nebo špinění. Po sedmidenním intervalu bez užívání tablet pak žena opět pokračuje v pravidelném užívání přípravku Ayreen.

Přeje-li si žena přesunout periodu na jiný den v týdnu, než na který vychází ve stávajícím schématu užívání, lze jí doporučit, aby zkrátila nastávající 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 ke krvácení z průniku a špinění (podobně jako při oddálení menstruace).

4.3 Kontraindikace

Kombinovaná hormonální antikoncepce (CHC) by se neměla používat u následujících stavů. Jestliže se některý z těchto stavů objeví poprvé v průběhu užívání kombinovaného perorálního kontraceptiva, užívání přípravku je nutné okamžitě ukončit.

- Přítomnost nebo riziko žilního tromboembolismu (VTE)
 - o žilní tromboembolismus - současný žilní tromboembolismus (léčený pomocí antikoagulancií) nebo anamnéza VTE (např. hluboká žilní trombóza [DVT] nebo plicní embolie [PE])
 - o 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
 - o velký chirurgický zákrok s déletrvající imobilizací (viz bod 4.4)
 - o vysoké riziko žilního tromboembolismu v důsledku přítomnosti více rizikových faktorů (viz bod 4.4);
- Přítomnost nebo riziko arteriálního tromboembolismu (ATE)
 - o arteriální tromboembolismus - současný arteriální tromboembolismus, anamnéza arteriálního tromboembolismu (např. infarkt myokardu) nebo prodromální stav (např. angina pectoris);
 - o cerebrovaskulární onemocnění - současná cévní mozková příhoda, anamnéza cévní mozkové příhody nebo prodromálního stavu (např. tranzitorní ischemická ataka, TIA);
 - o 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.
- Pankreatitis nebo toto onemocnění v anamnéze, bylo-li spojené se závažnou hypertriglyceridémií.
- Těžké jaterní onemocnění právě probíhající nebo v anamnéze až do navrácení hodnot jaterních funkcí k normálu.
- Existující jaterní tumory (benigní či maligní) nebo jejich výskyt v anamnéze.
- Známé malignity ovlivněné pohlavními steroidy (pohlavních orgánů nebo prsů) nebo podezření na ně.
- Vaginální krvácení s nediagnostikovanou příčinou.
- Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku přípravku Ayreen.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Upozornění

Pokud jsou přítomna jakákoli onemocnění nebo rizikové faktory uvedené níže, měla by být vhodnost přípravku Ayreen 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 Ayreen 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. Není zatím známo, jaká jsou rizika přípravku Ayreen v porovnání s těmito přípravky s nižším rizikem. 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 přípravků kombinované hormonální antikoncepce, 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).

Epidemiologické studie u žen, které používají nízkou dávku kombinované perorální antikoncepce (< 50 µg ethinylestradiolu) ukázaly, že z 10 000 žen se přibližně u 6 až 12 vyvine VTE během jednoho roku. Odhaduje se, že z 10 000 žen, které používají CHC obsahující levonorgestrel se asi u 6¹ vyvine VTE během jednoho roku.

Omezené epidemiologické údaje naznačují, že riziko VTE u CHC obsahující dienogest může být podobné riziku u CHC obsahující levonorgestrel.

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.

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

Rizikové faktory VTE

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

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

Tabulka: Rizikové faktory VTE

Rizikový faktor	Poznámka
Obezita (index tělesné hmotnosti nad 30 kg/m ²)	Při zvýšení BMI se významně zvyšuje riziko. Zvláště důležité je zvážit, zda jsou také přítomny další rizikové faktory.
Prodloužená imobilizace, velký chirurgický zákrok, jakýkoli chirurgický zákrok na nohách a pánvi, neurochirurgický zákrok nebo větší trauma.	V těchto situacích je doporučeno ukončit používání/užívání náplasti/pilulky/kroužku (v případě plánovaného chirurgického výkonu minimálně 4 týdny předem) a nezačínat 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 Ayreen 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 erytematoses, 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 pociťována 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 Ayreen 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, závrať, 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.

Lékařské vyšetření / konzultace

Před prvním zahájením nebo znovuzahájením léčby přípravkem Ayreen 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 Ayreen 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.

Nádory

V některých epidemiologických studiích bylo uvedeno zvýšené riziko karcinomu děložního hrdla při dlouhodobém užívání (déle než 5 let) kombinovaných perorálních kontraceptiv (CHC), ale stále pokračují spory o tom, do jaké míry lze tento nálezný vztahovat k dalším zjištěným faktorům týkajících se sexuálního chování a dalších faktorů jako například lidského papilomaviru (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 u žen do 40 let vzácný, zvýšení počtu diagnostikovaných karcinomů prsu u současných a dřívějších uživatelů CHC je malé ve vztahu k celkovému riziku karcinomu prsu. Tyto studie neposkytují důkaz kauzality. Příčinou pozorovaného zvýšení rizika karcinomu prsu u uživatelů CHC může být časnější diagnóza, biologický účinek CHC nebo kombinace obojího. Karcinom prsu diagnostikovaný u současných nebo minulých uživatelů bývá klinicky méně pokročilý než karcinom u žen, které CHC nikdy neužívaly.

Ve vzácných případech byly u uživatelů CHC diagnostikovány benigní jaterní tumory a ještě vzácněji maligní jaterní tumory. V ojedinělých případech vedly tyto tumory k život ohrožujícímu nitrobřišnímu krvácení. Objeví-li se silná bolest v nadbříšku, zvětšení jater nebo známky nitrobřišního krvácení u ženy užívající CHC, je třeba v diferenciální diagnóze vzít v úvahu možnost výskytu hepatálního 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 kombinovaná perorální kontraceptiva zaznamenáno lehké zvýšení krevního tlaku, klinicky významný vzestup je vzácný. Pouze tyto vzácné případy jsou důvodem pro okamžité přerušování užívání CHC. Pokud se při použití CHC u již dříve existující hypertenze objeví konstantně zvýšené hodnoty nebo náhlý vzestup krevního tlaku, které neodpovídají adekvátně na antihypertenzní léčbu, CHC musí být vysazena. Uzná-li lékař za vhodné, může být kombinované perorální

kontraceptivum opět nasazeno, jestliže lze antihypertenzní terapií dosáhnout normálních hodnot krevního tlaku.

O zhoršení nebo prvním projevu následujících stavů se hovoří v souvislosti jak s těhotenstvím, tak užíváním kombinovaných perorálních kontraceptiv, ale průkaz souvislosti s kombinovanými perorálními kontraceptivy je u těchto stavů nepřesvědčivý: žloutenka a/nebo svědění související s cholestázou, žlučové kameny, porfyrie, systémový lupus erythematodes, hemolyticko-uremický syndrom, Sydenhamova chorea, herpes gestationis, ztráta sluchu způsobená otosklerózou.

U žen s dědičným angioedémem mohou exogenní estrogény indukovat nebo exacerbovat symptomy angioedému.

Přerušení užívání kombinovaných perorálních kontraceptiv (CHC) může být nevyhnutelné při akutních a chronických poruchách jaterních funkcí na dobu, než se markéry jaterních funkcí vrátí k normálním hodnotám. Přerušování užívání CHC rovněž vyžaduje recidiva cholestatické žloutenky a/nebo pruritu souvisejícího s cholestázou, které se poprvé objevily v těhotenství nebo během dřívějšího užívání pohlavních steroidů.

Přestože CHC mohou mít vliv na periferní rezistenci na inzulín a na glukózovou toleranci, neexistuje důkaz, že u diabetiček užívajících nízkodávkovanou CHC (obsahující < 0,05 mg ethinylestradiolu) je nutné změnit terapeutický režim pro diabetes. V každém případě však diabetičky užívající kombinovanou perorální kontraceptiva musí být pečlivě sledovány, zvláště na začátku jejich užívání.

V souvislosti s užíváním CHC bylo hlášeno zhoršení endogenní deprese, epilepsie, Crohnovy choroby a ulcerózní kolitidy.

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

Tento léčivý přípravek obsahuje 46,92 mg laktosy v jedné tabletě. Pacientky se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, vrozeným deficitem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy, které jsou na bezlaktosové dietě, musí toto množství vzít v úvahu.

Snížená účinnost

Účinnost kombinovaných perorálních kontraceptiv může být snížena například při vynechání tablety (viz bod 4.2), v případě gastrointestinálních poruch (viz bod 4.2), nebo při současném užívání dalších léků (viz bod 4.5).

Snížená kontrola cyklu

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

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

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Poznámka: Aby byly zjištěny možné interakce, měly by být prověřeny preskripční informace současně užívaných léčivých přípravků.

Vliv jiných léčivých přípravků na přípravek Ayreen

Interakce mezi perorálními kontraceptivy a jinými léčivými přípravky mohou vést ke krvácení z průniku a/nebo k selhání kontracepce. V literatuře byly popsány následující interakce.

Jaterní metabolismus

Interakce se mohou objevit s léky, které indukují jaterní enzymy, což může mít za následek zvýšenou clearance pohlavních hormonů (jedná se např. o fenytoin, barbituráty, primidon, karbamazepin, rifampicin, a zřejmě také oxkarbazepin, topiramát, felbamát, griseofulvin, rifabutin a rostlinné přípravky obsahující třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*)). K maximální indukci enzymů obvykle dochází přibližně za 10 dní, ale může přetrvávat až 4 týdny po ukončení léčby těmito léky.

Bylo popsáno, že jaterní metabolismus mohou ovlivňovat inhibitory HIV proteasy (např. ritonavir) a non-nukleosid reverzní transkriptasy (např. nevirapin) samotné nebo v jejich kombinaci.

Interference s enterohepatální cirkulací

Některé klinické studie naznačují, že enterohepatální cirkulace estrogenů je snížena při podávání jistých antibiotik (peniciliny a tetracykliny). Tento jev může způsobit snížení koncentrace ethinylestradiolu.

Ženy na krátkodobé léčbě některým přípravkem z výše uvedených skupin léků musí po dobu této léčby užít navíc k užívání CHC ještě bariérovou metodu kontracepce. Při léčbě léky, které indukují mikrozomální enzymy, musí být bariérová metoda použita během této léčby a ještě po dobu 28 dnů po jejím ukončení. Ženy léčené antibiotiky (kromě rifampicinu a griseofulvinu) by měly bariérovou metodu používat ještě dalších 7 dní po ukončení této léčby.

Jestliže současné užívání léčivého přípravku zasáhne do období ukončení užívání tablet CHC ze stávajícího balení, pak by se další balení CHC mělo začít užívat bez obvyklého intervalu bez tablet.

Ženám dlouhodobě léčeným léky obsahujícími účinné látky indukující jaterní enzymy se doporučuje ještě další spolehlivá nehormonální metoda antikoncepce.

Hlavní metabolity dienogestu se vytvářejí bez zapojení systému cytochromu P450. Je proto nepravděpodobné, že by inhibitory tohoto enzymového systému ovlivňovaly metabolismus dienogestu.

Vliv přípravku Ayreen na jiné léčivé přípravky

Perorální kontraceptiva mohou ovlivnit metabolismus některých jiných léčivých látek. Mohou jejich plasmatické a tkáňové koncentrace buď zvyšovat (např. cyklosporin) nebo snižovat (např. lamotrigin).

Laboratorní vyšetření

Užívání kontracepčních steroidů může ovlivnit výsledky některých laboratorních testů, včetně biochemických parametrů jaterních, tyreoidálních, adrenálních a renálních funkcí, plazmatických hladin proteinů (vazebných), např. globulinu vázajícího kortikosteroid a lipid / lipoproteinové frakce, parametrů metabolismu sacharidů a parametrů koagulace a fibrinolýzy. Změny však obvykle zůstávají v rozmezí normálních laboratorních hodnot.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Přípravek Ayreen není indikována během těhotenství.

Pokud během užívání přípravku Ayreen dojde k otěhotnění, další užívání musí být okamžitě ukončeno. Rozsáhlé epidemiologické studie však nezaznamenaly ani zvýšené riziko vrozených vad u dětí narozených ženám užívajícím kombinovaná perorální kontraceptiva (CHC) před otěhotněním, ani teratogenní vliv CHC neúmyslně užívaných při těhotenství.

Studie na zvířatech ukázaly nežádoucí účinky během těhotenství a kojení (viz bod 5.3). Na základě těchto údajů získaných na zvířatech nelze vyloučit nežádoucí hormonální působení léčivých látek. Všeobecné zkušenosti s užíváním CHC během těhotenství však neprokázaly žádný konkrétní nežádoucí účinek u člověka.

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

Kojení

Kojení může být ovlivněno CHC, která mohou snižovat množství a měnit složení mateřského mléka. Malá množství kontracepčních steroidů a/nebo jejich metabolitů mohou být vylučována do mléka během jejich užívání. Tato množství mohou mít vliv na dítě. Z tohoto důvodu se užívání CHC obecně nedoporučuje, dokud matka dítě zcela neodstaví.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Ayreen nemá žádný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Závažné nežádoucí účinky u uživatelů viz bod 4.4.

Nežádoucí účinky přípravku Ayreen jsou v následující tabulce rozděleny podle frekvence výskytu. Uvedené třídění je založeno na frekvencích výskytu nežádoucích účinků, které byly hlášeny při klinických studiích s jiným přípravkem obsahujícím ethinylestradiol / dienogest (na 3 590 zařazených ženách) a mají alespoň pravděpodobnou souvislost s podávaným přípravkem. Jelikož pro všechny hlášené nežádoucí účinky byla vypočtena četnost méně než 1/10, žádný nežádoucí účinek nemůže být klasifikován jako velmi častý. Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky byly bolest hlavy, břicha a hrudníku.

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.

V klinických studiích s jiným přípravkem obsahujícím ethinylestradiol / dienogest byly zaznamenány následující nežádoucí účinky:

Systémově-orgánová třída	Četnost nežádoucích účinků		
	Časté ($<1/10 \geq 1/100$)	Méně časté ($<1/100 \geq 1/1\ 000$)	Vzácné ($<1/1\ 000 \geq 1/10\ 000$)
Infekce a infestace		vaginální kandidóza a jiné plísňové infekce	

Systémově-orgánová třída	Četnost nežádoucích účinků		
Poruchy imunitního systému			alergické reakce
Poruchy metabolismu a výživy		zvýšená chuť k jídlu	
Psychiatrické poruchy		snížená nálada	snížené libido, agrese, lhostejnost
Poruchy nervového systému	bolesti hlavy	migréna, ospalost, křeče v nohou, nervozita	anorexie
Poruchy oka		pocity diskomfortu	abnormální vidění, konjunktivitida
Poruchy ucha a labyrintu			poškozený sluch
Cévní poruchy		hypertenze, snížený krevní tlak, cévní problémy	flebitida, hluboká žilní trombóza a plicní embolie (VTE), arteriální tromboembolie (ATE), tachykardie, srdeční problémy, hematom, cévní mozkové příhody, anemie
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			sinusitida, astma, infekce horních dýchacích orgánů
Gastrointestinální poruchy	bolesti břicha	gastrointestinální poruchy / problémy, nauzea, zvracení	průjem
Poruchy kůže a podkožní tkáně		akné / dermatitida podobná akné, exantém, ekzém, změny na kůži, chloasma, ztráta vlasů	multiformní erytém, pruritus, hypertrichóza, virilismus
Poruchy ledvin a močových cest		infekce močových cest	
Poruchy reprodukčního systému a prsu	bolest na prsou	krvácení během cyklu, absence krvácení z vysazení (tichá menstruace), dysmenorea, zvětšení prsů, cysty na vaječnicích, dyspareunie, vaginitida/vulvovaginitida, změny ve vaginální sekreci	hypomenorea, mastitida, fibrocytické změny na prsou, sekrece z prsu, leiomyom, endometritida, salpingitida
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		návaly horka, únava/bdění, bolest zad, změny hmotnosti, otok	symptomy podobné chřipce

U žen užívajících CHC byly hlášeny tyto nežádoucí účinky, o kterých je pojednáno v bodu 4.4 „Zvláštní upozornění a opatření pro použití“:

- venózní tromboembolické poruchy
- arteriální tromboembolické poruchy
- hypertenze
- nádory jater
- výskyt nebo zhoršení stavů, u nichž není souvislost s užíváním CHCpřesvědčivá: Crohnova choroba, ulcerózní kolitida, epilepsie, migréna, děložní myom, porfyrie, systémový lupus erythematosus, herpes gestationis, Sydenhamova chorea, hemolyticko-uremický syndrom, cholestatická žloutenka
- chloasma

- akutní nebo chronické poruchy jaterní funkce mohou vyžadovat přerušování užívání CHC do té doby, než se markéry jaterních funkcí vrátí k normálním hodnotám
- U žen s dědičným angioedémem mohou exogenní estrogény vyvolat nebo zhoršit symptomy angioedému.

Četnost výskytu diagnostikované rakoviny prsu je u uživatelů CHC slabě zvýšená. Jelikož u žen ve věku pod 40 let je rakovina prsu vzácná, toto zvýšení je ve vztahu k celkovému riziku rakoviny prsu malé. Kauzalita s užíváním CHC není známa. Další informace jsou uvedeny v bodech 4.3 a 4.4.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

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

4.9 Předávkování

Akutní perorální toxicita ethinylestradiolu a dienogestu je velmi nízká. Například jestliže požije dítě současně několik tablet přípravku Ayreen, není pravděpodobné, že se u něj vyskytnou příznaky otravy. Symptomy, které se mohou v takovém případě vyskytnout, jsou nauzea a zvracení a slabé krvácení z pochvy u mladých dívek. Zvláštní léčba není obecně nutná. Je-li to nezbytné, léčba by měla být pouze symptomatická.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina (ATC): hormonální kontraceptiva k systémové aplikaci; progestageny a estrogény, fixní kombinace

ATC kód: G03AA10

Všechna hormonální kontraceptiva se vyznačují velmi nízkým indexem selhání metody. Index selhání se může zvýšit, pokud se neužívají podle předepsaného dávkování (např. při vynechání dávky).

V klinických studiích s jinými přípravky obsahujícími ethinylestradiol / dienogest byly vypočteny tyto hodnoty Pearlův index selhání:

Nekorigovaný Pearlův index: 0,454 (horní mez 95% intervalu spolehlivosti: 0,701).

Korigovaný Pearlův index: 0,182 (horní mez 95% intervalu spolehlivosti: 0,358).

Ayreen je kombinovaným přípravkem pro perorální antikoncepci, který obsahuje estrogen ethinylestradiol a progestogen dienogest.

Kontraceptivní účinek přípravku Ayreen je založen na interakci různých faktorů, mezi nimiž nejdůležitější jsou inhibice ovulace a změny v cervikální sekreci.

Dienogest je derivátem nortestosteronu s 10 až 30krát nižší *in vitro* afinitou k progesteronovému receptoru, než mají jiné syntetické progestogeny. Údaje *in vivo* získané při pokusech na zvířatech naznačují silný gestagenní a anti-androgenní účinek. Dienogest nemá žádný významný androgenní, mineralokortikoidní nebo glukokortikoidní účinek *in vivo*.

Bylo zjištěno, že ovulačně-inhibiční dávka dienogestu samotného je 1 mg/den.

Při užívání kombinované perorální kontracepce s vysokou dávkou (50 µg ethinylestradiolu) je riziko vzniku karcinomu endometria a ovaria sníženo. Zda toto platí i pro kombinovanou perorální kontracepci s nízkou dávkou, je třeba ještě potvrdit.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

- Ethinylestradiol

Absorpce

Po požití je ethinylestradiol rychle a úplně absorbován z trávicího traktu. Maximálních sérových koncentrací kolem 67 pg/ml je dosaženo za 1,5 až 4 hodinách po podání. Ethinylestradiol je extenzivně metabolizován během absorpce a first-pass efektu v játrech, jejichž důsledkem je průměrná perorální biologická dostupnost okolo 44 %.

Distribuce

Ethinylestradiol je do značné míry (asi 98 %), ale nespecificky vázán na sérový albumin a vyvolává zvýšení koncentrace globulinu vázajícího pohlavní hormony (SHBG) v séru. Absolutní distribuční objem ethinylestradiolu je 2,8 – 8,6 l/kg.

Biotransformace

Ethinylestradiol podléhá presystémové konjugaci v mukóze tenkého střeva a v játrech. Ethinylestradiol je primárně metabolizován aromatickou hydroxylací, přičemž vznikají různé hydroxylované a methylované metabolity, které jsou nacházeny v séru jako volné metabolity nebo ve formě konjugátů s glukuronidy a sulfáty. Rychlost clearance je přibližně 2,3 až 7 ml/min/kg.

Eliminace

Sérové hladiny ethinylestradiolu klesají ve dvou fázích, které jsou charakterizovány poločasy okolo 1 hodiny a 10 – 20 hodin.

Ethinylestradiol není vylučován v nezměněné formě. Metabolity jsou eliminovány moří a žlučí v poměru 4:6. Poločas eliminace metabolitu je přibližně jeden den.

Podmínky rovnovážného stavu

Podmínek rovnovážného stavu je dosaženo během druhé poloviny léčebného cyklu, kdy sérové hladiny léku jsou dvojnásobně vyšší ve srovnání s jednorázovým podáním.

- Dienogest

Absorpce

Po perorálním podání je dienogest rychle a téměř kompletně absorbován z trávicího traktu. Maximálních sérových koncentrací okolo 51 ng/ml je dosaženo za 2,5 hodiny po požití jedné tablety Ayreen. Absolutní biologická dostupnost dosahující přibližně 96 % byla demonstrována v kombinaci s ethinylestradiolem.

Distribuce

Dienogest se váže na sérový albumin a neváže se na SHBG ani na globulin vázající kortikosteroidy (CBG). Přibližně 10 % celkové sérové koncentrace léčivé látky je přítomno jako volný steroid. 90 % je nespecificky vázáno na albumin. Zdánlivý distribuční objem dienogestu se pohybuje od 37 do 45 l.

Biotransformace

Dienogest je metabolizován převážně hydroxylací a konjugací s metabolity, které jsou vesměs inaktivní z endokrinologického hlediska. Tyto metabolity jsou eliminovány z plazmy velmi rychle, a tudíž kromě

dienogestu nebylo zjištěno v lidské plazmě žádné významné množství metabolitů. Celková clearance (Cl/F) po podání jedné dávky je 3,6 l/h).

Eliminace

Hladiny dienogestu v séru klesají s poločasem přibližně 9 hodin. Pouze zanedbatelná množství dienogestu jsou vylučována ledvinami v nezměněné formě. Po perorálním podání 0,1 mg dienogestu na kg tělesné hmotnosti je poměr exkrece ledvinami a stolicí 3:2. Přibližně 86 % podané dávky je eliminováno do 6 dnů, přičemž hlavní podíl (42 %) se vyloučí v prvních 24 hodinách močí.

Podmínky rovnovážného stavu

Farmakokinetické vlastnosti dienogestu nejsou ovlivněny hladinou SHBG. Když je dienogest užíván denně, sérové hladiny léčivé látky se zvýší 1,5krát a dosáhnou rovnovážného stavu po 4 dnech podávání.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Preklinické studie s ethinylestradiolem a dienogestem potvrdily očekávané estrogení a progestagení účinky. V kontextu s konvenčními preklinickými studiemi po opakovaném podání nevyplývá ze shromážděných dat o toxicitě, genotoxicitě, karcinogenitě a reprodukční toxicitě žádné zvláštní nebezpečí pro člověka. Je třeba mít na paměti, že pohlavní steroidy mohou podporovat růst různých hormonálně závislých tkání a nádorů.

Při studiích na zvířatech se ukázalo, že ethinylestradiol má již při relativně nízkých dávkách letální účinky na embryo. Byly pozorovány malformace urogenitálního traktu a feminizace plodu mužského pohlaví.

Při studiích reprodukční toxicity dienogest vykazoval typické gestagení účinky, jako například zvýšené před- a poimplantační ztráty, prodlužování gestace a novorozeneckou úmrtnost potomstva. Po podání velkých dávek dienogestu v pozdních stádiích gestace a během kojení byla snížena plodnost potomstva.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

Monohydrát laktosy, kukuřičný škrob, maltodextrin, magnesium-stearát (Ph.Eur.)

Potahová vrstva tablety:

Hypromelosa, makrogol 4000, povidon K 25, oxid titaničitý (E171)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

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

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/Al blistry obsahující 21 potahovaných tablet. Blistry jsou balené v papírové krabičce.

Balení obsahující 1 blister s 21 potahovanými tabletami – N1

Balení obsahující 3 blistry s 21 potahovanými tabletami v každém blisteru – N2

Balení obsahující 6 blisterů s 21 potahovanými tabletami v každém blisteru – N3

Balení obsahující 13 blisterů s 21 potahovanými tabletami v každém blisteru - N3

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

WH-Pharma s.r.o., Kutná Hora, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

17/492/12-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / DATUM PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

15.8.2012

10. DATUM REVIZE TEXTU

20.3.2015

11. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis.