

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Stodette obalené tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna obalená tableta obsahuje gestodenum 0,075 mg a etinylestradiolum 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

4.2 Dávkování a způsob podání

Užívání přípravku Stodette

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. Každé další balení se začne užívat po 7 denní pauze, během které obvykle dojde k intermenstruačnímu krvácení. To obvykle začne 2-3 dny po užití poslední tablety a může přetrvávat, i když se užije první obalovaná tableta z dalšího balení.

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 antikoncepci

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. Ty, 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 měli 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 můžete 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 užitá do 12 hodin, není nutné žádné další opatření. Přípravek musí být užit co nejdříve a další tabletu 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 obalených 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 užit poslední zapomenutou obalenou tabletu i v případě, že by v jeden den měla užit dvě obalené tablety a poté pokračovat v užívání obalených 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 obalených tablet a stoupá, čím blíže k pravidelnému intervalu bez užívání byla tableta zapomenuta.

Druhý týden

Pacientka by měla užit poslední zapomenutou obalenou tabletu i v případě, že by v jeden den měla užit 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 zapoměla užit 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 je velké riziko nedostatečné kontracepční ochrany. Vzhledem k nadcházejícímu intervalu bez užívání tablet je velké nebezpečí snížení spolehlivosti kontracepce. 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 balení je nezbytné začít užívat hned po využívání současného. To znamená, že balení musejí být užívána hned za sebou, bez pauzy. U pacientky nedojde ke krvácení z vysazení tablet, to se dostaví až po využívání druhého balení, přičemž během užívání tablet může dojít ke špinění nebo intermenstruačnímu krvácení.
2. Druhou možností je, že pacientka nebude pokračovat v užívání tablet z načatého balení, dodrží sedmidenní pauzu v užívání (započítává se i den, kdy zapoměla užít obalenou tabletu), a potom začne s užíváním tablet z nového balení.

Pokud dojde k vynechání několika obalených tablet ze současně užívaného balení a během intervalu bez užívání tablet se nedostaví krvácení z vysazení, pauzy v užívání nedojde ke krvácení, nelze možnost těhotenství vyloučit.

Zaživací potíže

Jestliže během 3 - 4 hodin od užití tablety dojde ke zvracení nebo těžkému průjmům, 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 balení, musí užít jednu tabletu (nebo více tablet) z náhradního balení.

Posunutí nebo úprava doby menstruačního krvácení

Pokud chce žena oddálit krvácení po využívání předcházejícího balení, pokračujte v užívání přípravku Stodette bez přerušování. Během užívání druhého balení se u pacientky může vyskytnout špinění nebo intermenstruační krvácení. Po dokončení druhého balení je nezbytné přerušit užívání na 7 dní, po kterém můžete 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 intermenstruačního krvácení během užívání druhého balení (podobně jako v případě oddálení menstruačního krvácení).

4.3 Kontraindikace

Užívání kombinované perorální antikoncepce je kontraindikováno, pokud přetrvávají následující choroby a stavy. Při prvním projevu níže uvedených chorob během užívání tablet kombinované antikoncepce okamžitě přestaňte s jejím užíváním.

Užívání přípravku Stodette je kontraindikováno v následujících případech:

- přítomnost venózní trombózy (tj. hluboká venózní trombóza, plicní embolie) nebo pozitivní anamnéza u pacientky, rodinná anamnéza nebo idiopatická venózní tromboembolie;
- přítomnost arteriální trombózy (cerebrovaskulární příhoda, infarkt myokardu) nebo pozitivní anamnéza u pacientky, nebo i při prodromech (jako například angína pectoris a tranzitorní ischemická ataka);
- výskyt závažných rizikových faktorů arteriální trombózy (viz bod 4.4):
 - závažná hypertenze;
 - závažná dyslipidemie

- biochemické faktory, které mohou poukazovat na dědičnou nebo získanou predispozici venózní nebo arteriální trombózy, včetně rezistence na aktivovaný protein C (APC), hyperhomocysteinémie, nedostatek antitrombinu III, nedostatek proteinu C, nedostatek proteinu S, antifosfolipidových protilátek (antikardiolipinových protilátek, lupus antikoagulancii);
- kouření (viz bod 4.4);
- migréna s fokálními neurologickými symptomy v anamnéze pacientky;
- diabetes mellitus s vaskulárním postižením;
- 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;
- přecitlivělost na kteroukoliv léčivou a pomocnou látku obalené tablety;

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Upozornění

Pokud se objeví kterýkoli z níže uvedených stavů, je nezbytné u každé ženy individuálně zvážit přínos užívání kombinované perorální antikoncepce v porovnání s možnými riziky a prodiskutovat je s ní dříve, než se rozhodne začít s užíváním. Pacientku je nezbytné upozornit, že v případě výskytu, zhoršení nebo exacerbace kteréhokoliv z níže uvedených stavů je nezbytné okamžitě vyhledat lékařskou pomoc. Konzultující praktický lékař potom musí rozhodnout, zda je nezbytné přerušit užívání přípravku Stodette.

Vaskulární poruchy

Před zahájením užívání přípravku Stodette je z důvodu možnosti závažného poškození zdraví (viz bod 4.8) z důvodu přetrvávajících rizikových faktorů (například křečové žíly, flebitida nebo trombóza v pokročilém stádiu a trombóza, existující choroba srdce, obezita, poruchy srážlivosti krve) nezbytné důkladně zvážit užívání kombinované perorální antikoncepce v porovnání s možnými riziky.

Některé epidemiologické studie naznačují souvislost mezi užíváním kombinované perorální antikoncepce (COC) a zvýšeným rizikem arteriálních a venózních trombóz a tromboembolických onemocnění, jako je například infarkt myokardu, cévní mozková příhoda, hluboká venózní trombóza a plicní embolie. K těmto příhodám ovšem dochází vzácně. Po těchto příhodách nedochází vždy k úplnému uzdravení a nezbytné si uvědomit, že v některých případech jsou smrtelné.

Užívání jakékoliv kombinované perorální antikoncepce (COC) s sebou přináší zvýšené riziko venózní tromboembolie (VTE). Zvýšené riziko VTE je nejvyšší během prvního roku, kdy žena poprvé užívá COC. Toto zvýšené riziko je nižší než riziko VTE spojené s těhotenstvím, kde je výskyt odhadovaný na 60 ze 100 000 těhotenství. V 1-2 % případů může být VTE smrtelná. Některé epidemiologické studie zaznamenaly vyšší riziko VTE u žen užívajících kombinovanou perorální antikoncepci s obsahem desogestrelu a gestodenu (takzvané tablety třetí generace) než u žen užívajících tablety s obsahem levonogestrelu (takzvané tablety druhé generace).

Ke spontánnímu výskytu VTE u zdravých žen, které nejsou těhotné (neužívají žádnou perorální antikoncepci), dochází přibližně v 5 – 10 případech ze 100 000 žen za rok. Výskyt u žen užívajících tablety druhé generace je přibližně 20 případů ze 100 000 žen/léta užívání. Výskyt u žen užívajících tablety třetí generace je přibližně 30-40 případů ze 100 000 žen/léta užívání. Úroveň všech těchto rizik vzniku VTE narůstá s věkem a existuje pravděpodobnost jejich dalšího nárůstu u žen s jinými známými rizikovými faktory VTE, jako je například obezita.

Užívání COC je obecně spojováno se zvýšeným rizikem akutního infarktu myokardu (AMI) nebo mrtvice, tedy s rizikem, které je významně ovlivněno přítomností jiných rizikových faktorů (např. kouření, vysoký krevní tlak a věk). K těmto příhodám ovšem dochází vzácně. Doposud nebylo prozkoumáno, jak přípravek Stodette modifikuje riziko AMI.

U pacientek, které užívají kombinovanou perorální antikoncepci byl velmi vzácně hlášen výskyt trombózy jiných žil nebo artérií, např. hepatických, mezenterických, renálních nebo retinálních. Neexistuje jednotný názor, zda je výskyt těchto příhod spojen s užíváním kombinované perorální antikoncepce.

K symptomům venózní nebo arteriální trombózy patří:

- nezvyklá bolest nebo otok nohy (nohou);
- náhlá silná bolest v hrudníku, která může nebo nemusí zasahovat do levého ramena;
- náhlá dušnost;
- náhlý kašel;
- jakákoliv nezvyklá dlouhodobá bolest hlavy;
- náhlá částečná nebo úplná ztráta zraku;
- diplopie;
- setřelá řeč nebo afázie;
- kolaps s fokální epilepsií nebo bez ní;
- slabost nebo markantní znečtivění náhle postihující jednu stranu nebo část těla;
- narušení motoriky;
- „akutní“ břicho.

U žen, které užívají kombinovanou perorální antikoncepci je vyšší riziko *arteriálních* nebo *venózních* tromboembolických komplikací v případě:

- vyššího věku;
- pozitivní rodinné anamnézy na arteriální nebo venózní tromboembolii (u sourozence nebo rodiče v relativně mladém věku); v případě podezření na dědičnou predispozici by se měla žena poradit s odborníkem dříve, než se rozhodne užívat kombinovanou perorální antikoncepci;
- dlouhodobé imobilizace, závažné operace, jakékoliv operace nohou nebo závažného úrazu; v těchto případech doporučujeme přerušit užívání kombinované perorální antikoncepce (při plánovaných operacích nejméně čtyři týdny napřed) a nezačít dříve než dva týdny po úplné remobilizaci; pokud nebylo možné ukončit užívání kombinované perorální antikoncepce ve správné době, věnujte pozornost profylaxi trombózy
- obezity (index tělesné hmotnosti $>30 \text{ kg/m}^2$);
- dyslipoproteinemie;
- hypertenze;
- migrény;
- valvulární choroby srdce;
- atriální fibrilace;
- kouření; kouření cigaret zvyšuje riziko závažných kardiovaskulárních nežádoucích účinků (jako je například infarkt, mrtvice) při užívání perorální antikoncepce. Při těžkém kuřáctví a s vyšším věkem se toto riziko dále zvyšuje, především u žen nad 35 let).

Neexistuje jednotný názor na roli křečových žil a povrchové tromboflebitidy na vznik nebo průběh hluboké venózní trombózy.

Ženy starší 35 let, které užívají perorální antikoncepci, je nezbytné důrazně upozornit, aby nekouřily.

Pokud pacientka nepřestane kouřit, musí být využity jiné antikoncepční metody, především pak v případě výskytu dalších rizikových faktorů.

Je nezbytné nutné uvést, že riziko tromboembolie se zvyšuje i v poporodním období (viz bod 4.6).

K jiným zdravotním stavům, které souvisejí s nežádoucími vaskulárními příhodami, patří diabetes mellitus, systémový lupus erythematosus, hemolytický uremický syndrom, chronická zánětlivá střevní onemocnění (Crohnova choroba nebo ulcerózní kolitida) a srpkovitá anémie.

Zvýšená frekvence nebo závažnost migrény (která může být prodromem cévní mozkové příhody) během užívání kombinované perorální antikoncepce může být důvodem k okamžitému ukončení užívání kombinované perorální antikoncepce

K biochemickým faktorům, které mohou poukazovat na dědičnou nebo získanou predispozici venózní nebo arteriální trombózy, patří rezistence na aktivovaný protein C (APC), hyperhomocysteinémie, nedostatek antitrombinu III, nedostatek proteinu C, nedostatek proteinu S, antifosfolipidových protilátek (antikardiolipinových protilátek, lupus antikoagulancí).

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 zdrojem život ohrožujícího břišního krvácení. V případě výskytu bolesti v nadbřišku nebo zvětšených jater je nezbytné při diferenciální diagnóze zvážit možnost nádor 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.

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.

Lékařská vyšetření

Vyšetření žen před zahájením užívání nebo opětovným zahájením užívání přípravku Stodette musí zahrnovat podrobnou osobní a rodinnou anamnézu. Je nezbytné vyloučit těhotenství. Vyšetření lékaře se bude řídit podle naměřeného krevního tlaku a podle instrukcí v bodech 4.3 a 4.4. Ženy, které užívají přípravek Stodette, je nutné upozornit, aby si pečlivě přečetly příbalovou informaci a dodržovaly pokyny, které jsou v ní uvedeny. Frekvence a charakter těchto vyšetření musejí být založeny na zavedených praktických postupech a individuálně přizpůsobeny. Ženy musejí být upozorněny, že užíváním tablet nejsou chráněny před infekcí HIV (AIDS) nebo jinými pohlavně 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 průjmům (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 intermenstruační krvácení), 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 balení nebo pokud pacientka nedodržela výše uvedené pokyny, musí být před zahájením užívání dalšího balení vyloučeno těhotenství.

Metabolické interakce, vedoucí ke zvýšenému clearance pohlavních steroidů, mohou vyvolat intermenstruační krvácení 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).

Pacientky se zřídka formou dědičné intolerance galaktózy, nedostatku laktázy a při malabsorpci glukózy – galaktózy nesmějí přípravek Stodette užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Interakce s léky

Některé přípravky mohou vést ke zvýšení clearance pohlavních steroidů, což může vyvolat intermenstruační krvácení nebo vést ke ztrátě antikoncepčního potenciálu. Tyto účinky byly prokázány

u hydantoinu, fenobarbitalu, primidonu, karbamazepinu a rifampicinu. Platí to pravděpodobně i u rifabutinu, efavirenzu, nevirapinu, oxkarbazepinu, topiramátu, felbamátu, ritonaviru, nelvinafiru, griseofulvinu a rostlinných přípravků, které obsahují třezalku tečkovanou (*hypericum perforatum*). Tyto přípravky zvyšují indukci jaterních enzymů.

U některých antibiotik (jako například ampicilin nebo tetracyklin) existuje podezření, že snižují účinnost kombinované perorální antikoncepce. Důvod tohoto nežádoucího účinku ještě není známý, ale může být spojen se sníženou enterohepatální cirkulací.

V případě přípravků, které indukují mikrozomální enzymy je nezbytné v průběhu jejich užívání a po 28 následujících dní bariérovou metodu. U antibiotik (kromě rifampicinu a griseofulvinu) postačí použití bariérové metody během 7 dní. Pokud se používání bariérové metody překrývá s běžným intervalem bez užívání přípravku Stodette, je nutné tento interval vynechat a začít s užíváním nového balení.

Tablety, které obsahují kombinaci estrogenu a gestogenu mohou ovlivnit metabolismus jiných léků a jejich plazmatické a tkáňové koncentrace mohou následně modifikovány (např. cyklosporin).

Laboratorní testy

Užívání steroidů může ovlivnit výsledky určitých laboratorních testů. Patří k nim: biochemické parametry jater, štítné žlázy, adrenální a renální funkce, plazmatické hladiny proteinů (jako kortikosteroidy vážící globulin CBG) a lipidové/lipoproteinové frakce, metabolismus sacharidů a parametry koagulace a fibrinolýzy. Avšak tyto změny zůstávají v rámci běžného rozsahu.

4.6 Těhotenství a kojení

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.

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 nedoporučujeme.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

U žen, které užívají kombinovanou perorální antikoncepci existuje zvýšené riziko venózní a arteriální tromboembolie (např. venózní trombózy, plicní embolie, mrtvice, infarktu). Určité faktory, jako kouření, hypertenze, poruchy srážlivosti krve a metabolismu lipidů, závažná obezita, křečové žíly, rozvinutá flebitida a trombóza, mohou zvýšit riziko venózní a arteriální tromboembolie. Další informace viz bod 4.4.

Nejzávažnější nežádoucí účinky u žen, které užívají kombinovanou perorální 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 ($< 1/10\ 000$)

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

Třída orgánových systémů	Frekvence nežádoucích účinků			
	Časté $\geq 1\%$ a $< 10\%$	Méně časté $\geq 0,1\%$ a $< 1\%$	Vzácné $\geq 0,01\%$ a $< 0,1\%$	Velmi vzácné $< 0,01\%$
Srdeční poruchy		arteriální hypertenze		
Infekční a parazitární onemocnění	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
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
Oční poruchy			podráždění kontaktními čočkami	retinální vaskulární trombóza, zánět očního nervu
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 podkoží	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 choroby prsů	bolest a napětí v prsou, sekrece, dysmenorea, změny vaginálních sekretů a menstruace			
Celkové a jinde nezařazené poruchy a lokální reakce po podání	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.

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 estrogenery 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 vaječníků 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 přípravku Stodette - okolo 80 pg/ml je dosahována 1-2 hodiny po podání. Po absorpci a po „prvním průchodu játry“ je etinylestradiol ve rozsáhle 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.

Metabolismus

Etinylestradiol se metabolizuje ve sliznici tenkého střeva a v játrech. Etinylestradiol je metabolizován cestou aromatické hydroxylace, avšak vzniká při tom celá řada hydroxylovaných a metylovaných derivátů, které se vyskytují volné nebo ve formě glukuronidových nebo sulfátových metabolitů. Metabolická rychlost clearance byla určena na asi 5 ml/min/kg.

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 léku 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.

Metabolismus

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 v 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

Farmakokinetikum 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 obvyklých studií farmakologické 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 200

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.

6.5 Druh obalu a velikost 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 zacházení s ním

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Medico Uno Pharma Kft., 2051 Biatorbágy, Viadukt u. 12., Maďarsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

17/313/08-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

4.6.2008

10. DATUM REVIZE TEXTU

1.10.2008