

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Audera potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden blistr (28 potahovaných tablet) obsahuje v následujícím pořadí:

2 tmavě žluté tablety, každá obsahuje 3 mg estradiol-valerátu,

5 růžových tablet, každá obsahuje 2 mg estradiol-valerátu a 2 mg dienogestu

17 světle žlutých tablet, každá obsahuje 2 mg estradiol-valerátu a 3 mg dienogestu

2 hnědé tablety, každá obsahuje 1 mg estradiol-valerátu

2 bílé tablety, které neobsahují léčivé látky

Pomocné látky se známým účinkem: laktóza (nepřesahuje 50 mg v jedné tabletě).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

Tmavě žluté tablety jsou kulaté, bikonvexní potahované tablety o velikosti přibližně 6 mm s „L“ vyraženým na jedné straně.

Růžové tablety jsou kulaté, bikonvexní potahované tablety o velikosti přibližně 6 mm s „L“ vyraženým na jedné straně.

Světle žluté tablety jsou kulaté, bikonvexní potahované tablety o velikosti přibližně 6 mm s „L“ vyraženým na jedné straně.

Hnědé tablety jsou kulaté, bikonvexní potahované tablety o velikosti přibližně 6 mm s „L“ vyraženým na jedné straně.

Bílé tablety jsou kulaté, bikonvexní potahované tablety o velikosti přibližně 6 mm s „PL“ vyraženým na jedné straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Perorální antikoncepce.

Rozhodnutí předepsat přípravek Audera má být provedeno po zvážení jednotlivých současných rizikových faktorů ženy, zvláště rizikových faktorů pro žilní tromboembolismus (VTE), a toho, jaké je riziko VTE u přípravku Audera v porovnání s dalšími přípravky CHC (viz body 4.3 a 4.4).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Jak se přípravek Audera užívá

Tablety se musí užívat každý den přibližně ve stejnou dobu, v pořadí vyznačeném na blistru, podle potřeby se zapíjejí tekutinou. Tablety se užívají kontinuálně. Užívá se jedna tableta denně po 28 po sobě jdoucích dní. Nový blistr se užívá následující den po užití poslední tablety z předchozího blistru. Krvácení z vysazení začíná obvykle během užívání posledních tablet v blistru a nemusí být ukončeno v době zahájení užívání z nového blistru. U některých žen krvácení začíná po užití prvních tablet z nového blistru.

Jak začít přípravek Audera užívat

- Nepředcházelo-li užívání hormonální antikoncepce (v předchozím měsíci)
Užívání tablet se zahájí 1. den přirozeného cyklu ženy (tedy v první den menstruačního krvácení).
- Přejít z kombinované hormonální antikoncepce (kombinované perorální kontraceptivum - COC), z vaginálního kroužku nebo transdermální náplasti
Žena má zahájit užívání přípravku Audera v den následující po užití poslední aktivní tablety (tablety obsahující léčivé látky) předchozího COC. V případě předchozího použití vaginálního kroužku nebo transdermální náplasti má žena zahájit užívání přípravku Audera v den jejich odstranění.
- Přejít z antikoncepční metody obsahující pouze progestagen (pilulka s progestagenem, injekce, implantát) nebo z nitroděložního systému uvolňujícího progestagen (IUS)
Žena může být převedena z pilulky s progestagenem kdykoliv (z implantátu nebo z IUS v den jeho vyjmutí, z injekcí v den, kdy má být aplikována další injekce), ale ve všech těchto případech je třeba doporučit použít navíc po dobu prvních **9 dnů** užívání tablet bariérovou metodu antikoncepce.
- Užívání po potratu v prvním trimestru
Žena může zahájit užívání okamžitě. Pokud tak učiní, nepotřebuje další antikoncepční opatření.
- Užívání po porodu nebo po potratu ve druhém trimestru
Kojící ženy viz bod 4.6.

Ženě má být doporučeno, aby zahájila užívání mezi 21. až 28. dnem po porodu nebo po potratu ve druhém trimestru. Pokud užívání zahájí později, má být doporučeno současné používání některé bariérové antikoncepční metody po dobu prvních **9 dní** od začátku užívání tablet. Pokud však již předtím došlo k pohlavnímu styku, má být před skutečným zahájením užívání COC vyloučeno těhotenství nebo musí žena vyčkat na první menstruační krvácení.

Postup při vynechání tablet

Vynechané (bílé) tablety placebo mohou být vyřazeny. Mají být zlikvidovány, aby nedošlo k neúmyslnému prodloužení intervalu mezi užíváním aktivních tablet.

Následující pokyny se týkají pouze vynechání aktivních tablet:

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

Jestliže se žena opozdí s užitím jakékoliv tablety o **více než 12 hodin**, antikoncepční ochrana se může snížit. Žena si má vzít poslední vynechanou tabletu, jakmile si chybu uvědomí, **i kdyby to znamenalo užít dvě tablety najednou**. Poté pokračuje v užívání tablet v obvyklou dobu.

V závislosti na dni cyklu, kdy došlo k vynechání tablety (pro podrobnosti viz následující tabulka), se musí použít **další antikoncepční opatření** (například bariérová metoda, jako je kondom) podle následujících zásad:

DEN	Barva Obsah estradiol-valerátu (EV)/ dienogestu (DNG)	Zásady, které je nutno dodržovat při vynechání <u>jedné</u> tablety a opoždění o více než 12 hodin:
1 – 2	Tmavě žluté tablety (3,0 mg EV)	<ul style="list-style-type: none"> - užít vynechanou tabletu okamžitě a poté pokračovat v užívání tablet v obvyklou dobu (i kdyby to znamenalo užití 2 tablet ve stejný den) - pokračovat v užívání obvyklým způsobem - používat další antikoncepční metodu následujících 9 dní
3 - 7	Růžové tablety (2,0 mg EV + 2,0 mg DNG)	
8 – 17	Světle žluté tablety (2,0 mg EV + 3,0 mg DNG)	
18 – 24	Světle žluté tablety (2,0 mg EV + 3,0 mg DNG)	<ul style="list-style-type: none"> - stávající blistr vyřadit a ihned užít první tabletu z nového blistru - pokračovat v užívání obvyklým způsobem - používat další antikoncepční metodu následujících 9 dní
25 – 26	Hnědé tablety (1,0 mg EV)	<ul style="list-style-type: none"> - užít vynechanou tabletu okamžitě a poté pokračovat v užívání tablet v obvyklou dobu (i kdyby to znamenalo užití 2 tablet ve stejný den) - není nutné používat další antikoncepční metodu
27-28	Bílé tablety (Placebo)	<ul style="list-style-type: none"> - vyřadit vynechanou tabletu a pokračovat v užívání tablet v obvyklou dobu - není nutné používat další antikoncepční metodu

V jednom dni se nemají užívat více než dvě tablety.

Jestliže žena zapoměla začít užívat z nového blistru nebo pokud zapoměla užít jednu nebo více tablet ve dnech 3 až 9, může již být těhotná (za předpokladu, že měla pohlavní styk během 7 dnů před opomenutím). Čím více tablet (se dvěma kombinovanými léčivými látkami ve dnech 3 až 24) se vynechá a čím blíže je to fázi užívání placebo tablet, tím je vyšší riziko otěhotnění.

Jestliže žena vynechala tablety a následně neměla žádné krvácení z vysazení při využívání tablet z konce blistru/začátku nového blistru, je nutné zvážit možnost otěhotnění.

Upozornění v případě gastrointestinálních obtíží

V případě závažných gastrointestinálních obtíží (zvracení, průjem) nemusí být absorpce úplná a mají být použity další antikoncepční metody.

Jestliže během 3-4 hodin po užití aktivní tablety dojde k zvracení, má být co nejdříve užita další tableta. Tuto tabletu je třeba, pokud možno, užít do 12 hodin od obvyklého času. Pokud uplynulo více než 12 hodin, lze aplikovat postup při vynechání tablety uvedený v bodě 4.2 „Postup při vynechání tablet“. Pokud žena nechce změnit obvyklý způsob užívání tablet, musí si vzít odpovídající tabletu(tablety) z dalšího blistru.

Další informace o použití u zvláštních skupin pacientek

Pediatrická populace

Pro použití u dospívajících mladších 18 let nejsou dostupné údaje.

Starší pacientky

Přípravek Audera není indikován po menopauze.

Porucha funkce jater

Přípravek Audera je kontraindikován u pacientek s těžkým onemocněním jater. Viz také bod 4.3.

Porucha funkce ledvin

Použití přípravku Audera u pacientek s poruchou funkce ledvin nebylo zkoumáno.

Způsob podání

Perorální podání.

4.3 Kontraindikace

Kombinovaná hormonální antikoncepce (CHC) se nesmí používat u následujících stavů. Pokud by se některý z těchto stavů objevil poprvé během užívání CHC, užívání přípravku je nutno okamžitě ukončit.

- Přítomnost nebo riziko žilního tromboembolismu (VTE)
 - žilní tromboembolismus - současný žilní tromboembolismus (léčený pomocí antikoagulancií) nebo anamnéza VTE (např. hluboká žilní trombóza [DVT] nebo plicní embolie [PE])
 - známá dědičná nebo získaná predispozice pro žilní tromboembolismus, jako je rezistence na APC (včetně faktoru V Leiden), deficit antitrombinu III, deficit proteinu C, deficit proteinu S
 - velký chirurgický zákrok s déletrvající imobilizací (viz bod 4.4)
 - vysoké riziko žilního tromboembolismu v důsledku přítomnosti více rizikových faktorů (viz bod 4.4);
- Přítomnost nebo riziko arteriálního tromboembolismu (ATE)
 - arteriální tromboembolismus - současný arteriální tromboembolismus, anamnéza arteriálního tromboembolismu (např. infarkt myokardu) nebo prodromální stav (např. angina pectoris);
 - cerebrovaskulární onemocnění - současná cévní mozková příhoda, anamnéza cévní mozkové příhody nebo prodromálního stavu (např. tranzitorní ischemická ataka, TIA);
 - známá hereditární nebo získaná predispozice k arteriálnímu tromboembolismu, jako je 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.
- Těžké jaterní onemocnění stávající nebo v anamnéze až do navrácení hodnot jaterních funkcí k normálu.
- Existující jaterní tumory nebo jejich výskyt v anamnéze (benigní či maligní).
- Přítomnost pohlavními steroidy ovlivnitelných malignit (tj. pohlavních orgánů nebo prsů) nebo podezření na ně.
- Vaginální krvácení s nedagnostikovanou příčinou.
- Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Upozornění

Pokud jsou přítomna jakákoli onemocnění nebo rizikové faktory uvedené níže, má by být vhodnost přípravku Audera s ženou prodiskutována.

V případě zhoršení nebo prvního výskytu jakéhokoli z těchto stavů nebo rizikových faktorů má být ženě doporučeno, aby kontaktovala svého lékaře, který stanoví, zda by měla užívání přípravku Audera ukončit.

V případě podezření nebo potvrzení žilního tromboembolismu (VTE) nebo arteriálního tromboembolismu (ATE) musí být přerušeno užívání kombinované hormonální antikoncepce (CHC). V případě zahájení antikoagulační léčby má být užívána adekvátní alternativní antikoncepce, a to z důvodu teratogenních účinků antikoagulační léčby (kumariny).

Následující upozornění a bezpečnostní opatření jsou převážně odvozena z klinických a epidemiologických údajů COC obsahujících ethinylestradiol.

- Cirkulační poruchy

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. Omezené údaje naznačují, že přípravek Audera může mít riziko VTE ve stejném rozsahu. Rozhodnutí používat jakýkoli jiný přípravek (jako Audera) než ten, který má nejnižší riziko VTE, má 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 trvajícím 4 týdny nebo déle.**

U žen, které nepoužívají 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 (<50 µg ethinylestradiolu) kombinované perorální antikoncepce 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 při užívání přípravku Audera může být ve stejném rozsahu jako riziko u jiné kombinované hormonální antikoncepce (CHC), včetně té, která obsahuje levonorgestrel.

Tento počet VTE za rok u nízkodávkové CHC je menší než počet očekávaný u žen během těhotenství nebo v období 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

Extremně vzácně byla hlášena trombóza u uživatelůk CHC v jiných cévách, např. jaterních, mezenterických, renálních nebo retinálních žilách a tepnách.

Rizikové faktory VTE

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

Přípravek Audera 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 má být zváženo její celkové riziko VTE. Pokud je poměr přínosů a rizik považován za negativní, nesmí 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 užívání pilulky (v případě plánovaného chirurgického výkonu minimálně 4 týdny předem) a nezačínat užívání do dvou týdnů po kompletní remobilizaci. Má se použít další antikoncepční metoda pro zabránění nechtěnému těhotenství.
Poznámka: dočasná imobilizace, včetně cestování letadlem >4 hodiny může být také rizikovým faktorem VTE, zvláště u žen s dalšími rizikovými faktory	Pokud nebyl přípravek Audera předem vysazen, má být zvážena antitrombotická léčba.
Pozitivní rodinná anamnéza (žilní tromboembolismus kdykoli u sourozence nebo rodiče, zvláště v relativně nízkém věku např. do 50 let věku).	Pokud existuje suspektní hereditární predispozice, má být žena před rozhodnutím o používání jakékoli CHC odeslána na konzultaci k odborníkovi.
Další onemocnění související s VTE	Rakovina, systémový lupus erythematoses, hemolyticko-uremický syndrom, chronické zánětlivé onemocnění střev (Crohnova choroba nebo ulcerózní kolitida) a srpkovitá anemie.
Vyšší věk	Zvláště nad 35 let.

Neexistuje 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 viz bod 4.6 „Fertilita, těhotenství a kojení“).

Příznaky VTE (hluboká žilní trombóza a plicní embolie)

V případě příznaků má být ženě doporučeno, aby vyhledala okamžitou 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 vstojе 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 spojen s hemoptýzou;
- ostrou bolest na hrudi;
- těžké točení hlavy nebo závrať;
- rychlý nebo nepravidelný srdeční tep.

Některé z těchto příznaků (např. „dušnost“, „kašel“) nejsou specifické a mohou být nesprávně interpretovány jako častější nebo méně závažné příhody (např. infekce dýchacího traktu).

Dalšími známkami cévní okluze mohou být: náhlá bolest, otok a světle modré zbarvení končetin.

Pokud nastane okluze v oku, mohou se příznaky pohybovat od nebolestivého rozmazaného vidění, které může přejít do ztráty zraku. Někdy může nastat ztráta zraku téměř okamžitě.

Riziko arteriálního tromboembolismu (ATE)

Epidemiologické studie spojovaly používání CHC se zvýšeným rizikem arteriálního tromboembolismu (infarkt myokardu) nebo cerebrovaskulární příhody (např. tranzitorní ischemická ataka, cévní mozková příhoda). Arteriální tromboembolické příhody mohou být fatální.

Rizikové faktory ATE

Riziko arteriálních tromboembolických komplikací nebo cerebrovaskulární příhody u uživatelék CHC se zvyšuje u žen s rizikovými faktory (viz tabulka). Přípravek Audera 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 má být zváženo její celkové riziko. Pokud je poměr přínosů a rizik považován za negativní, nesmí být CHC předepisována (viz bod 4.3).

Tabulka: Rizikové faktory

ATE Rizikový faktor	Poznámka
Vyšší věk	Zvláště nad 35 let
Kouření	Ženě má být doporučeno, aby nekouřila, pokud chce používat CHC. Ženám ve věku nad 35 let, které dále kouří, má 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. To je 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 existuje suspektní hereditární predispozice, má 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 erythematoses.

Příznaky ATE

V případě příznaků má být ženě doporučeno, aby vyhledala okamžitou 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 epileptického 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.

Tumory

V některých epidemiologických studiích bylo hlášeno zvýšené riziko karcinomu děložního hrdla při dlouhodobém užívání COC (déle než 5 let), ale stále pokračují spory o tom, do jaké míry tento výsledek souvisí s dalšími zjištěnými faktory v oblasti sexuálního chování a dalšími faktory, například lidským papilomavirem (HPV).

Meta-analýza 54 epidemiologických studií hovoří o lehce zvýšeném relativním riziku (RR = 1,24) diagnózy karcinomu prsu u žen, které právě užívají COC. Toto zvýšené riziko postupně klesá během 10 let po ukončení užívání COC. Vzhledem k tomu, že karcinom prsu je u žen do 40 let vzácný, zvýšení počtu diagnostikovaných případů u současných a dřívějších uživatelék COC je malé ve vztahu k celkovému riziku onemocnění. Tyto studie nepřinášejí důkaz o příčinném vztahu. Zjištěný rizikový trend může být způsoben časnější diagnostikou nádoru u uživatelék COC, biologickými účinky COC či

kombinací obou faktorů. Karcinom prsu diagnostikovaný u současných nebo minulých uživatelů bývá klinicky méně pokročilý než karcinom u žen, které COC nikdy neužívaly.

Ve vzácných případech byly u uživatelů COC 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 nadbřišku, zvětšení jater nebo známky nitrobřišního krvácení u ženy užívající COC, je třeba v diferenciální diagnóze vzít v úvahu možnost hepatálního tumoru.

Hepatitida C

V průběhu klinických studií s kombinovanou léčbou virové hepatitidy C (HCV) léčivými látkami ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir s nebo bez ribavirinu, bylo prokazatelně častější zvýšení hladin ALT na více než pětinašobek horní hranice normálních hodnot (ULN) u žen, které užívají léčivé přípravky obsahující ethinylestradiol, jako je kombinovaná hormonální antikoncepce (CHC). Kromě toho bylo také u pacientek léčených glekaprevirem/pibrentasvirem nebo sofosbuvirem/velpatasvirem/voxilaprevirem pozorováno zvýšení ALT, a to zejména u žen užívajících přípravky s obsahem ethinylestradiolu, jako jsou CHC.

Ženy užívající léčivé přípravky obsahující jiné estrogeny než ethinylestradiol, jako je například estradiol, a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir s nebo bez ribavirinu měly zvýšení hladin ALT obdobné jako ženy, které neužívaly žádné estrogeny. Avšak vzhledem k omezenému počtu žen užívajících jiné typy estrogenů je nutná opatrnost při současném podávání s následujícími kombinovanými léčbami léčivými látkami ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir s ribavirinem nebo bez něj a glekaprevirem/pibrentasvirem nebo sofosbuvirem/velpatasvirem/voxilaprevirem. Viz bod 4.5.

Ostatní stavy

Ženy s projevem či rodinou anamnézou hypertriacylglycerolemie mohou mít při užívání COC zvýšené riziko pankreatitidy.

Přestože bylo u řady žen užívajících COC hlášeno mírné zvýšení krevního tlaku, klinicky významný vzestup krevního tlaku je vzácný. Pokud se však při použití COC objeví klinicky významná hypertenze, má lékař COC vysadit a léčit hypertenzi. Uzná-li lékař za vhodné, COC lze opět nasadit, jestliže lze antihypertenzní terapií dosáhnout normálních hodnot krevního tlaku.

Zhoršení nebo první projevy následujících stavů byly hlášeny v souvislosti s těhotenstvím i užíváním COC, spojitost s COC však nebyla prokázána: žloutenka a/nebo svědění související s cholestázou, žlučové kameny, porfyrie, systémový lupus erythematodes, hemolyticko-uremický syndrom, Sydenhamova chorea, herpes gestationis, ztráta sluchu způsobená otosklerózou.

Exogenní estrogény mohou vyvolat nebo zhoršit příznaky dědičného a získaného angioedému. Přerušování užívání COC může být nevyhnutelné při akutních a chronických poruchách jaterních funkcí, než se markery jaterních funkcí vrátí k normálním hodnotám. Přerušování užívání COC rovněž vyžaduje recidiva cholestatické žloutenky, která se poprvé objevila v těhotenství nebo během dřívějšího užívání pohlavních steroidů.

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

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

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.

Občas se může vyskytnout chloasma, zvláště u žen s anamnézou chloasma gravidarum. Ženy se sklony k chloasmatu mají během užívání COC vyhýbat expozici slunečnímu a ultrafialovému záření.

Estrogeny mohou způsobit retenci tekutin, proto mají pacientky s kardiálními nebo renálními dysfunkcemi být pečlivě sledovány. Pacientky s terminální renální insuficiencí mají být obzvláště pečlivě sledovány, protože po podání přípravku Audera může dojít ke zvýšení hladiny cirkulujících estrogenů.

Lékařské vyšetření/konzultace

Před prvním zahájením nebo znovuzahájením léčby přípravkem Audera má být získána kompletní anamnéza (včetně rodinné anamnézy) a musí být vyloučeno těhotenství. Má být změřen krevní tlak a má být provedeno tělesné vyšetření při zvážení kontraindikací (viz bod 4.3) a upozornění (viz bod 4.4). Je důležité, aby byla žena upozorněna na informace o žilní a arteriální trombóze, včetně rizika přípravku Audera v porovnání s dalšími typy CHC, na příznaky VTE a ATE, známé rizikové faktory a co má dělat v případě suspektní trombózy.

Žena má být také informována, aby si pečlivě přečetla příbalovou informaci a aby dodržovala uvedené instrukce. Frekvence a povaha vyšetření má být založena na stanovených postupech a upravena podle individuálních potřeb ženy.

Ženy mají být informovány, že hormonální antikoncepce nechrání před infekcí virem HIV (AIDS) a dalšími sexuálně přenosnými chorobami.

Snížená účinnost

Účinnost COC se může snížit například při následujících situacích: vynechání aktivních tablet (bod 4.2), gastrointestinálních poruchách (bod 4.2) během užívání aktivních tablet či souběžně podávaných léků (bod 4.5).

Kontrola cyklu

Při užívání všech kombinovaných perorálních kontraceptiv (COC) může dojít k nepravidelnému krvácení (špinění či intermenstruačnímu krvácení mimo periodu), zvláště během prvních měsíců. Z toho důvodu má hledání příčiny nepravidelného krvácení smysl až po adaptačním intervalu přibližně tří cyklů.

Na základě deníků pacientek z komparativní studie, procento žen, které zaznamenaly během cyklu krvácení, bylo 10-18 % pro ženy užívající estradiol-valerát a dienogest/estradiol-valerát ve formě potahovaných tablet.

U uživatelů dienogestu/estradiol-valerátu ve formě potahovaných tablet se může vyskytnout amenorea, i když nemusí jít o těhotenství. Na základě deníků pacientek, se amenorea vyskytuje přibližně v 15 % cyklů.

Pokud byla Audera užívána podle pokynů uvedených v bodě 4.2, je nepravděpodobné, že žena otěhotní. Pokud však Audera nebyla neuváděna podle těchto pokynů před prvním zmeškaným krvácením z vysazení nebo pokud se nedostavilo krvácení dvakrát za sebou, před dalším používáním přípravku Audera musí být vyloučeno těhotenství.

Pokud nepravidelnosti v krvácení trvají či se vyskytnou po dosud pravidelných cyklech, mají se zvážít jiné než hormonální příčiny a provést odpovídající diagnostické kroky k vyloučení malignit a těhotenství. Mohou zahrnovat i kyretáž.

Přípravek Audera obsahuje laktózu

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 50 mg laktózy v jedné tabletě. Pacientky se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Poznámka: Prostudujte si příbalové informace současně užívaných léků, zda neobsahují zmínku o potenciálních interakcích.

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

Následující interakce byly popsány v literatuře pro COC obecně nebo byly hodnoceny v klinických studiích s dienogestem/estradiol-valerátem ve formě potahovaných tablet.

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

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

Opatření

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

Krátkodobá léčba

Ženy, které se léčí některým z enzymy indukujících léků, mají přechodně používat navíc k COC bariérovou antikoncepční metodu nebo použít jinou metodu antikoncepce. Bariérová metoda má být používána po celou dobu léčby souběžně podávaným lékem a dalších 28 dní po ukončení léčby. Pokud léčba zasáhne do období ukončení užívání účinných tablet COC ze stávajícího balení, placebo tablety musí být vyřazeny a ihned má být zahájeno užívání dalšího balení COC.

Dlouhodobá léčba

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

Látky zvyšující clearance COC (snižují účinnost COC enzymovou indukcí) například:

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

V klinické studii silný induktor cytochromu P450 (CYP) 3A4 rifampicin vedl k výraznému poklesu koncentrace v rovnovážném stavu a systémové expozici dienogestu a estradiolu. AUC_(0-24 h) dienogestu a estradiolu v rovnovážném stavu byla snížena o 83 %, resp. 44 %.

Látky s různým účinkem na clearance COC:

Při současném podávání společně s COC mnoho kombinací inhibitorů HIV proteázy a nenukleosidových inhibitorů reverzní transkriptázy včetně kombinací s HCV inhibitory může snižovat nebo zvyšovat plazmatickou koncentraci estrogenu nebo progestinů. Účinek těchto změn může být v některých případech klinicky významný.

Proto mají být prostudovány informace o přípravku k souběžné léčbě HIV/HCV, aby byly identifikovány možné interakce a příslušná doporučení. V případě jakýchkoliv pochyb mají ženy, které jsou na léčbě inhibitory proteázy nebo nenukleosidovými inhibitory reverzní transkriptázy, navíc použít bariérovou antikoncepční metodu.

Látky snižující clearance COC (enzymové inhibitory):

Dienogest je substrátem CYP3A4.

Klinický význam potenciálních interakcí s enzymovými inhibitory zůstává neznámý.

Souběžné podávání silných inhibitorů CYP3A4 může zvýšit plazmatickou koncentraci estrogenu nebo progestinu nebo obou hormonů.

Souběžné podání se silným inhibitorem enzymu CYP3A4 ketokonazolem zvýšilo AUC_(0-24 hod) v rovnovážném stavu pro dienogest a estradiol 2,9krát resp. 1,6krát. Souběžné podání se středně silným inhibitorem erythromycinem zvýšilo AUC_(0-24 hod) pro dienogest a estradiol v rovnovážném stavu 1,6krát resp. 1,3krát.

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

Perorální antikoncepce může ovlivnit metabolismus některých jiných léčivých látek. Mohou jejich plazmatické a tkáňové koncentrace buď zvyšovat (např. cyklosporinu) nebo snižovat (např. lamotriginu).

Farmakokinetika nifedipinu nebyla ovlivněna současným podáváním 2 mg dienogestu + 0,03 mg ethinylestradiolu, což potvrzovalo výsledky *in vitro* studií, že není pravděpodobné, že by estradiol-valerát a dienogest/estradiol-valerát v terapeutických dávkách inhibovali CYP enzymy.

Další interakce

Přímo působící antivirotika (DAA) a léčivé přípravky obsahující ethinylestradiol, jako jsou CHC

Během klinických studií s kombinovanou léčbou virové hepatitidy C (HCV) léčivými látkami ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir s nebo bez ribavirinu, bylo prokazatelně častější zvýšení hladin ALT na více než pětinásobek horní hranice normálních hodnot (ULN) u žen, které užívají léčivé přípravky obsahující ethinylestradiol, jako je kombinovaná hormonální antikoncepce (CHC). Navíc také u pacientek léčených glekaprevirem/pibrentasvirem nebo sofosbuvirem/velpatasvirem/voxilaprevirem bylo pozorováno zvýšení ALT u žen užívajících léky obsahující ethinylestradiol, jako jsou CHC.

Přímo působící antivirotika (DAA) a léčivé přípravky obsahující jiné estrogeny než ethinylestradiol, jako je estradiol

Ženy užívající léčivé přípravky obsahující jiné estrogeny než ethinylestradiol, jako je například estradiol, a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir s nebo bez ribavirinu měly zvýšení hladin ALT obdobné jako ženy, které neužívaly žádné estrogeny. Avšak vzhledem k omezenému počtu žen užívajících jiné typy estrogenů je nutná opatrnost při současném podávání s následujícími kombinovanými léčbami léčivými látkami: ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir s ribavirinem nebo bez něj a glekaprevirem/pibrentasvirem nebo sofosbuvirem/velpatasvirem/voxilaprevirem (viz bod 4.4).

Laboratorní vyšetření

Užívání antikoncepčních steroidů může ovlivnit výsledky některých laboratorních testů, včetně biochemických parametrů jaterních, tyreoidálních, adrenálních a renálních funkcí, plazmatických hladin proteinů (nosiče) např. transkortinu (CBG) a lipid/lipoproteinové frakce, parametrů sacharidového metabolismu, koagulace a fibrinolýzy. Změny obvykle zůstávají v rozsahu normálních laboratorních referenčních hodnot.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Přípravek Audera se nesmí užívat během těhotenství.

Pokud během užívání přípravku Audera dojde k otěhotnění, jeho další užívání musí být ihned ukončeno. Rozsáhlé epidemiologické studie s COC obsahujícími ethinylestradiol však nezaznamenaly zvýšené riziko vrozených vad u dětí narozených ženám užívajícím COC před otěhotněním, ani teratogenní vliv COC neúmyslně užívaných v časném těhotenství. Studie na zvířatech neprokázaly riziko týkající se reprodukční toxicity (viz bod 5.3).

Při znovuzahájení užívání přípravku Audera během poporodního období je třeba brát v úvahu zvýšené riziko VTE (viz body 4.2 a 4.4).

Kojení

Kojení může být ovlivněno COC, protože může snižovat množství mateřského mléka a změnit jeho složení. Proto se užívání perorálních antikoncepce obecně nedoporučuje, dokud kojící matka dítě zcela neodstaví. Malé množství antikoncepčních steroidů a/nebo jejich metabolitů může být vylučováno do mléka. Tato množství mohou mít vliv na dítě.

Fertilita

Přípravek Audera je indikován k prevenci otěhotnění. Informace o obnovení fertility viz bod 5.1.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit a používat stroje nebyly provedeny. U uživatelůk COC nebyly pozorovány žádné účinky na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky estradiol-valerátu a dienogestu/estradiol-valerátu užívaného v indikaci perorální antikoncepce nebo léčba silného menstruačního krvácení u žen bez organických patologických změn, které chtějí užívat perorální antikoncepci, jsou akné, prsní diskomfort, bolest hlavy, intracyklické krvácení, nauzea a zvýšení tělesné hmotnosti.

Závažné nežádoucí účinky jsou arteriální a venózní tromboembolismus, které jsou popsány v bodu 4.4.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Následující tabulka uvádí nežádoucí účinky podle tříd orgánových systémů dle MedDRA (MedDRA SOC). K popisu určitého nežádoucího účinku jsou uvedeny nejvhodnější termíny dle MedDRA (verze 12.0). Synonyma a příbuzné stavy nejsou vyjmenovány, ale mají být vzaty v úvahu. Frekvence jsou založeny na údajích získaných z klinických studií. Nežádoucí účinky byly zaznamenány v 5 klinických studiích fáze III (n = 2266 žen, které by mohly otěhotnět, n = 264 žen s dysfunkčním děložním krvácením bez přítomnosti organického onemocnění, které chtějí užívat perorální antikoncepci), u nichž se předpokládá přinejmenším pravděpodobná kauzální spojitost s užíváním estradiol-valerátu a dienogestu/estradiol-valerátu. Všechny nežádoucí účinky uvedené jako „vzácné“ se vyskytly u 1 až 2 dobrovolnic, to je v méně než 0,1 %.

n = 2 530 žen (100,0 %)

Třída orgánových systémů	Časté (≥1/100 až < 1/10)	Méně časté (≥1/1 000 až <1/100)	Vzácné (≥1/10 000 až < 1/1 000)
Infekce a infestace		Mykotická infekce Vulvovaginální mykotická infekce ¹ Vaginální infekce	Kandidóza Herpes simplex Zánětlivá pánevní onemocnění Syndrom presumované oční histoplazmózy Tinea versicolor Infekce močového ústrojí Bakteriální vaginitida
Poruchy metabolismu a výživy		Zvýšená chuť k jídlu	Retence tekutin Hypertriacylglycerolemie
Psychiatrické poruchy		Deprese/depresivní nálada Emoční poruchy ² Nespavost Snížené libido ³ Duševní poruchy Změna nálady ⁴	Agrese Úzkost Dysforie Zvýšené libido Nervozita Noční můra Neklid

Třída orgánových systémů	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$)	Vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$)
			Porucha spánku Stres
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy ⁵	Závrať Migréna ⁶	Porucha pozornosti Parestezie Vertigo
Poruchy oka			Nesnášenlivost kontaktních čoček Suchost očí Otok očí
Srdeční poruchy			Infarkt myokardu Palpitace
Cévní poruchy		Návaly horka Hypertenze	Krvácení z varikózních žil Venózní tromboembolismus (VTE) Arteriální tromboembolismus (ATE) Hypotenze Zánět povrchových žil Bolest žil
Gastrointestinální poruchy	Bolest břicha ⁷ Nauzea	Průjem Zvracení	Zácpa Sucho v ústech Dyspepsie Gastroezofageální reflux
Poruchy jater a žlučových cest		Zvýšení hodnot jaterních enzymů ⁸	Fokální nodulární hyperplazie jater Chronická cholecystitida
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Akné ⁹	Alopecie Hyperhidróza Pruritus ¹⁰ Vyrážka ¹¹	Alergické kožní reakce ¹² Chloasma Dermatitida Hirsutismus Hypertrichóza Neurodermatitida Porucha pigmentace Seborea Porucha kůže ¹³
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		Svalové spasmy	Bolest zad Bolest v čelisti Pocit těžkosti
Poruchy ledvin a močových cest			Bolest močového ústrojí
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Amenorea Diskomfort prsů ¹⁴ Dysmenorea Intracyklické krvácení Metroragie ¹⁵	Zvětšení prsů ¹⁶ Větší prsní hmota Cervikální dysplazie Dysfunkční uterinní krvácení Dyspareunie Fibrocystické onemocnění prsů Menoragie Menstruační poruchy Ovariální cysta Bolest v oblasti pánve Premenstruační syndrom Leiomyom dělohy	Abnormální krvácení z vysazení Benigní novotvar prsu Karcinom prsu in situ Cysty prsů Výtok z prsů Cervikální polyp Erytém děložního hrdla Krvácení při pohlavním styku Galaktorea Výtok z genitálií Hypomenorea Opožděná menstruace

Třída orgánových systémů	Časté (≥1/100 až < 1/10)	Méně časté (≥1/1 000 až <1/100)	Vzácné (≥1/10 000 až < 1/1 000)
		Spasmus dělohy Uterinní/vaginální krvácení, včetně špinění ¹⁷ Vaginální výtok Vulvovaginální suchost	Ruptura ovariální cisty Vaginální zápach Vulvovaginální pálení Vulvovaginální diskomfort
Poruchy krve a lymfatického systému			Lymfadenopatie
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			Astma Dyspnoe Epistaxe
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Slabost Iritabilita Edém ¹⁸	Bolest na hrudi Malátnost Horečka
Vyšetření	Zvýšená tělesná hmotnost	Snížená tělesná hmotnost Změna krevního tlaku ¹⁹	Abnormální nález v cervikálním stěru

¹ včetně kandidové vulvovaginitidy a mykózního nálezu při vyšetření hrdla

² včetně pláče a afektivní lability

³ včetně ztráty libida

⁴ včetně poruch nálady a výkyvů nálady

⁵ včetně tenzních bolestí hlavy a bolestí dutin

⁶ včetně migrény s aurou nebo bez aury

⁷ včetně distenze břicha, bolesti břicha v nadbříšku a v podbříšku

⁸ včetně vzestupu alaninaminotransferázy, aspartátaminotransferázy a gamaglutamyltransferázy

⁹ včetně pustulozního akné

¹⁰ včetně generalizovaného svědění a svědivé vyrážky

¹¹ včetně makulární vyrážky

¹² včetně alergické dermatitidy a kopřivky

¹³ včetně napětí pokožky

¹⁴ včetně bolesti prsů, poruch prsní bradavky a bolesti bradavky

¹⁵ včetně nepravidelné menstruace

¹⁶ včetně zduření prsů

¹⁷ včetně vaginálního krvácení, krvácení z genitálií a děložního krvácení

¹⁸ včetně periferních otoků

¹⁹ včetně vzestupu krevního tlaku a poklesu krevního tlaku

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.

Výskyt amenorey a intracyklického krvácení na základě deníků pacientek ve studii je uveden v bodě 4.4
Kontrola cyklu.

Následující závažné nežádoucí účinky, které uváděly uživatelky COC, jsou popisovány v bodu 4.4
Zvláštní upozornění a opatření pro použití:

Tumory

- Frekvence diagnózy rakoviny prsu je u uživatelůk COC velmi mírně zvýšeno. Protože výskyt rakoviny prsu je u žen mladších než 40 let vzácný, zvýšení je malé vzhledem k celkovému riziku výskytu rakoviny prsu. Příčinný vztah COC není znám. Další informace viz body 4.3 a 4.4.
- Jaterní tumory

Další stavy

- Erythema nodosum, erythema multiforme;
- Výtok z prsů;
- Hypertenze;
- Výskyt nebo zhoršení stavů, jejichž spojitost s COC není potvrzena: Crohnova choroba, ulcerózní kolitida, epilepsie, migréna, děložní myomy, porfyrie, systémový lupus erythematodes, těhotenský herpes, Sydenhamova chorea, hemolyticko-uremický syndrom, cholestatická žloutenka;
- U žen s dědičným angioedémem mohou exogenní estrogény vyvolat či zhoršit příznaky angioedému;
- Akutní nebo chronické poruchy jaterních funkcí mohou být příčinou přerušování užívání COC až do návratu hodnot jaterních funkcí k normálu;
- Chloasma;
- Hypersenzitivita (včetně symptomů jako vyrážka, kopřivka).

Interakce

Následkem interakcí jiných léků (enzymových induktorů) s perorální antikoncepcí může být krvácení z průniku a/nebo selhání antikoncepčního účinku (viz bod 4.5).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře sukl.gov.cz/nezadouciucinky

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 49/48

100 00 Praha 10

e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

Nebyly hlášeny žádné závažné nežádoucí účinky z předávkování. Příznaky, které se mohou vyskytnout v případě předávkování aktivními tabletami, zahrnují: nauzeu, zvracení a u mladých dívek slabé vaginální krvácení. Antidota nejsou známa, a proto má být léčba symptomatická.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: progestageny a estrogény, sekvenční přípravky

ATC kód: G03AB08

V klinických studiích s estradiol-valerátem a dienogestem/estradiol-valerátem, které byly prováděny v Evropské unii a v USA/Kanadě, byly vypočítány následující hodnoty Pearl indexu:

Pearl index (věk 18-50 let)

Selhání metody 0,42 (horní limit 95 % CI 0,77)

Selhání uživatelka+metoda 0,79 (horní limit 95 % CI 1,23)

Pearl index (věk 18-35 let)

Selhání metody 0,51 (horní limit 95 % CI 0,97)

Selhání uživatelky+metody 1,01 (horní limit 95 % CI 1,59)

Antikoncepční účinek COC je založen na interakci různých faktorů, z nichž nejdůležitější je inhibice ovulace, změny cervikálního sekretu a změny endometria.

Ve studii sledující inhibici ovulace během 3 cyklů, vedla léčba estradiol-valerátem a dienogestem/estradiol-valerátem k supresi zrání folikulů u většiny žen. Během cyklu po ukončení léčby se ovariální aktivita vrátila na úroveň před léčbou.

Estrogenem v přípravku Audera je estradiol-valerát, ester přirozeného humánního 17 β -estradiolu (1 mg estradiol-valerátu odpovídá 0,76 mg 17 β -estradiolu). Tento estrogen se odliší od estrogenů ethinylestradiolu a jeho prodrugu mestranolu, které se používají v jiných COC tím, že nemá ethinylovou skupinu v poloze 17 α .

Dienogest je derivát nortestosteronu, který nemá androgenní, ale spíše antiandrogenní aktivitu, která je asi třetinová ve srovnání s antiandrogenní aktivitou cyproteron-acetátu. Dienogest se váže na progesteronové receptory v lidské děloze pouze s 10% afinitou progesteronu. Navzdory jeho nízké afinitě k progesteronovému receptoru, má dienogest silný progestagenní účinek *in vivo*. Dienogest nemá významný androgenní, mineralokortikoidní nebo glukokortikoidní účinek *in vivo*.

V jedné klinické studii byla u podskupiny žen (n=218) zkoumána endometriální histologie po 20 cyklech. Nebyly nalezeny žádné abnormální výsledky.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

- **Dienogest**

Absorpce

Po perorálním podání se dienogest rychle a téměř úplně vstřebává. Maximální sérové koncentrace 90,5 ng/ml je dosaženo přibližně za 1 hodinu po perorálním podání tablety obsahující 2 mg estradiol-valerátu a 3 mg dienogestu. Biologická dostupnost je přibližně 91 %. Farmakokinetika dienogestu je dávkově proporcionalní v rozsahu dávky 1 až 8 mg.

Současné požití jídla nemá klinicky významný účinek na rychlost a rozsah absorpce dienogestu.

Distribuce

Relativně vysoký podíl 10 % dienogestu v oběhu je přítomen ve volné formě s tím, že přibližně 90 % je nespecificky vázáno na albumin. Dienogest se neváže na specifické transportní proteiny SHBG a CBG.

Distribuční objem dienogestu v ustáleném stavu ($V_{d,ss}$) je 46 l po intravenózním podání 85 μg ^3H -dienogestu.

Biotransformace

Dienogest se téměř kompletně metabolizuje známými cestami metabolismu steroidů (hydroxylace, konjugace), převážně CYP3A4. Farmakologicky neaktivní metabolity se vylučují velmi rychle tak, že v plazmě je nezměněný dienogest dominující frakcí a asi 50 % odpovídá od dienogestu odvozeným sloučeninám. Celková clearance po intravenózním podání ^3H -dienogestu byla vypočítána jako 5,1 l/h.

Eliminace

Plazmatický poločas dienogestu je přibližně 11 hodin. Dienogest je ve velké míře metabolizován a pouze 1 % je vylučováno v nezměněné podobě. Vylučování probíhá močí a stolicí v poměru 3:1 po perorálním podání 0,1 mg/kg. Po perorálním podání je 42 % dávky eliminováno během prvních 24 hodin a 63 % během 6 dnů vyloučením ledvinami. Kombinovaných 86 % dávky se vyloučí močí a stolicí po 6 dnech.

Podmínky ustáleného stavu

Farmakokinetika dienogestu není ovlivněna hladinami SHBG. Ustáleného stavu se dosáhne po 3 dnech stejného dávkování 3 mg dienogestu v kombinaci s 2 mg estradiol-valerátu. Při tom jsou maximální a průměrná koncentrace dienogestu v séru v ustáleném stavu 11,8 ng/ml v prvním a 82,9 ng/ml a 33,7 ng/ml v druhém případě. Průměrný akumulací poměr pro AUC (0 - 24 h) byl stanoven na 1,24.

- **Estradiol-valerát**

Absorpce

Po perorálním podání se estradiol-valerát kompletně vstřebává. Štěpení na estradiol a kyselinu valerovou se odehrává během absorpce střevní sliznicí nebo během prvního průchodu játry. Tak vzniká estradiol a jeho metabolity estron a estriol. Maximální sérové koncentrace estradiolu 70,6 pg/ml je dosaženo přibližně za 1,5 až 12 hodin po jednorázovém požití tablety obsahující 3 mg estradiol-valerátu v den 1.

Biotransformace

Kyselina valerová podléhá metabolismu velmi rychle. Po perorálním podání jsou přibližně 3 % dávky přímo biologicky dostupných jako estradiol. Estradiol podléhá rozsáhlému efektu prvního průchodu a značná část podávané dávky je již metabolizována sliznicí gastrointestinálního traktu. Společně s presystémovým metabolismem v játrech se přibližně 95 % perorálně podané dávky metabolizuje před vstupem do systémového oběhu. Hlavními metabolity jsou estron, estron sulfát a estron glukuronid.

Distribuce

V séru se 38 % estradiolu váže na SHBG, 60 % na albumin a 2 až 3 % cirkulují jako volná forma. Estradiol může slabě indukovat sérové koncentrace SHBG na dávce závislým způsobem. V den 21 léčebného cyklu byl SHBG přibližně na úrovni 148 % výchozí hodnoty, poklesl přibližně asi na 141 % výchozí hodnoty do dne 28 (konec fáze placebo). Zdánlivý distribuční objem 1,2 l/kg by stanoven po i.v. podání.

Eliminace

Plazmatický poločas estradiolu v krevním oběhu je přibližně 90 minut. Po perorálním podání je však situace odlišná. Kvůli velkému cirkulujícímu množství estrogen sulfátů a glukuronidů na straně jedné a enterohepatické recirkulaci na straně druhé, představuje terminální poločas estradiolu po perorálním podání složený parametr, který závisí na všech těchto procesech a pohybuje se v rozsahu 13 až 20 hodin.

Estradiol a jeho metabolity se převážně vylučují močí, stolicí se vyloučí přibližně 10 %.

Podmínky ustáleného stavu

Farmakokinetika estradiolu je ovlivněna hladinami SHBG. U mladých žen jsou naměřené hladiny estradiolu v plazmě složeninou endogenního estradiolu a estradiolu uvolněného z estradiol-valerátu a dienogestu/estradiol-valerátu potahovaných tablet. Během léčebné fáze 2 mg estradiol valerátu + 3 mg dienogestu jsou maximální a průměrná koncentrace estradiolu v séru v ustáleném stavu 66,0 pg/ml v prvním a 51,6 pg/ml v druhém případě. Během 28denního cyklu se stabilní minimální koncentrace estradiolu udržují v rozsahu od 28,7 pg/ml do 64,7 pg/ml.

Zvláštní skupiny pacientek

U pacientek s poruchou funkce jater nebo ledvin nebyla farmakokinetika estradiol-valerátu a dienogestu/estradiol-valerátu hodnocena.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Předklinické údaje získané na základě konvenčních studií toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity a reprodukční toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Studie kancerogenity s dienogestem u myši a méně rozsáhlá studie u potkanů neukázaly nárůst tumorů, je však velmi dobře známo, že pohlavní steroidy, vzhledem k jejich hormonální aktivitě, mohou podporovat růst určitých hormonálně dependentních tkání a tumorů.

Studie hodnocení vlivu estradiolu na životní prostředí ukázaly, že estradiol může představovat riziko pro vodní prostředí.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Aktivní potahované tablety

Jádro tablety:

Monohydrát laktózy

Kukuřičný škrob

Předbobtnalý kukuřičný škrob

Povidon (E 1201)

Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Magnesium-stearát (E 572)

Potahová vrstva tablety – estradiol-valerát 1 mg potahované tablety:

Hypromelóza (E 464)

Makrogol 6000

Červený oxid železitý (E 172)

Oxid titaničitý (E 171)

Mastek (E 553b)
Žlutý oxid železitý (E 172)

Potahová vrstva tablety – estradiol-valerát 3 mg potahované tablety:

Hypromelóza (E 464)
Makrogol 6000
Oxid titaničitý (E 171)
Mastek (E 553b)
Žlutý oxid železitý (E 172)

Potahová vrstva tablety – estradiol-valerát 2 mg/dienogest 2 mg potahované tablety:

Hypromelóza (E 464)
Makrogol 6000
Červený oxid železitý (E 172)
Oxid titaničitý (E 171)
Mastek (E 553b)
Žlutý oxid železitý (E 172)

Potahová vrstva tablety – estradiol-valerát 2 mg/dienogest 3 mg potahované tablety:

Hypromelóza (E 464)
Makrogol 6000
Oxid titaničitý (E 171)
Mastek (E 553b)
Žlutý oxid železitý (E 172)

Placebo potahované tablety

Jádro tablety:

Monohydrát laktózy
Mikrokrytalická celulóza
Magnesium-stearát (E 572)

Potahová vrstva tablety:

Částečně hydrolyzovaný polyvinylalkohol
Oxid titaničitý (E 171)
Makrogol 3350
Mastek (E 553b)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní požadavky na uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Přípravek Audera je balen v PVC/PVDC/Al blistrech.

Velikosti balení:

1x 28 potahovaných tablet

3x 28 potahovaných tablet

6x 28 potahovaných tablet

Jeden blistr (28 potahovaných tablet) obsahuje v následujícím pořadí: 2 tmavě žluté tablety, 5 růžových tablet, 17 světle žlutých tablet, 2 hnědé tablety a 2 bílé tablety.

<Je přiloženo pouzdro na blistr.>

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Aristo Pharma GmbH
Wallenroder Str. 8–10
13435 Berlín
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

17/461/23-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

24. 4. 2025

10. DATUM REVIZE TEXTU

10. 5. 2025