

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Lydely 0,03 mg/2 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 0,03 mg ethinylestradiolu a 2 mg chlormadinon-acetátu.

Pomocná látka se známým účinkem:

Jedna potahovaná tableta obsahuje monohydrát laktózy 75,27 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Tablety jsou růžové, kulaté, bikonvexní, s průměrem zhruba 5,7 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Hormonální antikoncepce

Rozhodnutí předepsat přípravek Lydely má být provedeno po zvážení jednotlivých současných rizikových faktorů ženy, zvláště rizikových faktorů pro žilní tromboembolismus (VTE). Dále má být riziko VTE u přípravku Lydely porovnáno s dalšími kombinovanými hormonálními kontraceptivy (CHC) (viz body 4.3 a 4.4).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Každý den, ve stejnou dobu (nejlépe večer), má být užita jedna potahovaná tableta po dobu 21 po sobě následujících dnů, poté následuje sedmidenní přestávka, kdy se tablety neužívají; během tohoto období se má za 2-4 dny po užití poslední tablety objevit menstruaci podobné krvácení z vysazení. Po sedmidenní pauze bez medikace, má medikace pokračovat užíváním tablet z dalšího blistru přípravku Lydely bez ohledu na to, zda krvácení ustalo nebo nikoli.

Způsob podání

Potahovaná tableta má být vytlačena z blistru v místě, které odpovídá označením danému dni v týdnu, polyká se celá, v případě potřeby s malým množstvím tekutiny. Potahové tablety se užívají denně v pořadí ve směru šipek.

Začátek užívání potahovaných tablet

Nebyla užívána žádná hormonální antikoncepce (v průběhu posledního menstruačního cyklu)

První potahovaná tableta má být užita první den menstruačního cyklu, tj. první den další měsíční periody (menstruace). Je-li první tableta užita první den cyklu, antikoncepce začíná první den užívání a pokračuje i během sedmidenní pauzy bez užívání tablet.

První potahovaná tableta může být užita také 2.-5. den menstruačního cyklu, bez ohledu na to, zda krvácení skončilo či ne. V takovém případě musí být prvních sedm dnů užívání použita doplňková mechanická metoda antikoncepce.

Jestliže menstruace začala o více než 5 dnů dříve, má být žena poučena, aby počkala se začátkem užívání přípravku Lydely do začátku příští menstruace.

Přechod z jiné hormonální antikoncepce na přípravek Lydely

Přechod z jiné kombinované hormonální antikoncepce

Po obvyklé přestávce v užívání nebo po poslední tabletě bez léčivé látky (placebo) z předchozího balení kombinované hormonální antikoncepce má být ihned následující den zahájeno užívání přípravku Lydely.

Přechod z tablet obsahujících pouze progesteron („POP“)

První potahovaná tableta přípravku Lydely se má užít následující den po přerušení užívání tablet obsahujících pouze progesteron. Během prvních sedmi dnů je nutné používat doplňkové mechanické antikoncepční prostředky.

Přechod z injekční hormonální antikoncepce nebo implantátu

Užívání přípravku Lydely může začít v den odstranění implantátu nebo v den, kdy byla původně plánována injekce. Během prvních sedmi dnů je nutné používat doplňkové mechanické antikoncepční prostředky.

Po spontánním potratu nebo umělém přerušení těhotenství v prvním trimestru

Přípravek Lydely je možno začít užívat okamžitě po spontánním potratu nebo po ukončení těhotenství v 1. trimestru. V tomto případě nejsou nutná žádná další antikoncepční opatření.

Po porodu nebo spontánním potratu nebo ukončení těhotenství v druhém trimestru

Žena, která nekojí, může začít s užíváním 21-28 dnů po porodu. V tomto případě není nutná žádná doplňková mechanická metoda antikoncepce.

Jestliže je užívání zahájeno za více než 28 dnů po porodu, jsou během prvních sedmi dnů nutné doplňkové mechanické metody antikoncepce.

Jestliže už měla žena pohlavní styk, je nutné před zahájením užívání vyloučit těhotenství nebo musí žena se začátkem užívání vyčkat do začátku příští menstruace.

Kojení (viz bod 4.6)

Kojící ženy nemají přípravek Lydely užívat.

Po přerušení užívání přípravku Lydely

Jakmile je užívání přípravku Lydely přerušeno, může být současný cyklus přibližně o jeden týden prodloužen.

Nepravidelné užívání tablet

Jestliže žena zapomene užít potahovanou tabletu, ale užije ji **do 12 hodin**, nejsou nutná žádná další antikoncepční opatření. Užívání tablet má pokračovat jako obvykle.

Pokud doba, kdy bylo užití potahované tablety zapomenuto, **překročí 12 hodin**, spolehlivost antikoncepčního účinku může být snížena.

Postup při nepravidelném užívání tablet se řídí následujícími dvěma základními pravidly:

užívání tablet nesmí být nikdy přerušeno na více než 7 dnů

k dosažení adekvátní suprese osy hypotalamus-hypofýza-ovarium je potřeba nepřerušené 7denní užívání tablet.

Poslední zapomenutá potahovaná tableta má být užita okamžitě, i kdyby to znamenalo užít dvě tablety najednou. Následující potahovaná tableta se má užít jako obvykle. Navíc se po dobu následujících 7 dnů mají používat dodatečné mechanické metody antikoncepce, např. kondom. Pokud byly vynechány tablety v 1. týdnu cyklu a došlo k pohlavnímu styku během sedmi dnů před vynechanou dávkou (včetně přestávky v užívání), nelze již těhotenství vyloučit. Čím více tablet bylo vynecháno a čím blíže byly tyto tablety k pravidelné přestávce v užívání, tím vyšší je riziko otěhotnění.

Pokud současný blistr obsahuje méně než 7 tablet, užívání dalšího blistru přípravku Lydely musí začít ihned po dokončení užívání současného blistru., tj. mezi blistry nemá být žádný interval bez užívání tablet. Obvyklé krvácení z vysazení se pravděpodobně neobjeví dříve, než je spotřebován druhý blistr; avšak často se během užívání tablet z nového blistru objeví krvácení z průniku nebo špinění. Jestliže se po využívání tablet z druhého blistru neobjeví krvácení z vysazení, má být proveden těhotenský test.

Opatření pro případ zvracení nebo průjmu

Jestliže se objeví zvracení během 4 hodin po podání tablet nebo dojde k rozvoji těžkého průjmu, vstřebávání může být neúplné a není dále zaručena spolehlivá antikoncepce. V takovém případě mají být dodržena doporučení z odstavce „Nepravidelné užívání tablet“ (viz výše). Užívání přípravku Lydely má pokračovat. Po dobu dalších sedmi dnů je dále nutné používat doplňkové mechanické metody antikoncepce.

Oddálení krvácení z vysazení

Pro oddálení menstruačního krvácení má žena pokračovat v užívání tablet z dalšího blistru přípravku Lydely bez přestávky v užívání. Oddálení může být libovolně dlouhé až do využívání tablet z druhého blistru. Během této doby se může objevit krvácení z průniku nebo špinění. V pravidelném užívání přípravku Lydely se opět pokračuje po obvyklém 7denním intervalu bez tablet. Má-li být menstruační krvácení přesunuto na jiný den v týdnu, než na který vychází ve stávajícím režimu, lze nadcházející pauzu v užívání zkrátit o libovolný počet dní. Čím kratší je přestávka v užívání, tím vyšší je riziko, že nedojde ke krvácení z vysazení a že se během užívání tablet z následujícího blistru objeví krvácení z průniku a špinění.

Pediatrická populace

Přípravek Lydely je indikován pouze po menarché. Bezpečnost a účinnost chlormadinon-acetátu a ethinylestradiolu u dospívajících do 16 let nebyly stanoveny. Nejsou k dispozici žádné údaje.

Starší pacientky

Přípravek Lydely není indikován po menopauze.

4.3 Kontraindikace

Kombinovaná hormonální antikoncepce (CHC) se nemá používat u následujících stavů. Přípravek Lydely má být vysazen okamžitě, pokud se tyto stavy vyskytnou během užívání:

- dekompenzovaný diabetes mellitus
- obtížně kontrolovaná hypertenze nebo signifikantní zvýšení krevního tlaku (hodnoty trvale přesahující 140/90 mm Hg)
- 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 výkon 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
- hepatitida, žloutenka, poruchy jaterních funkcí do doby návratu hodnot jaterních testů k normálu.
- generalizovaný pruritus a cholestáza, zejména v průběhu předchozího těhotenství nebo terapie estrogeny
- Dubinův-Johnsonův syndrom, Rotorův syndrom, poruchy sekrece žluči
- meningiom nebo meningiom v anamnéze
- jaterní tumory aktuální nebo v anamnéze
- silná bolest v horní části břicha, zvětšení jater, nebo příznaky intraabdominální hemoragie (viz bod 4.8)
- první nebo rekurence porfyrie (všech tří forem, zejména získané porfyrie)
- aktuální maligní hormonálně senzitivní nádory nebo jejich výskyt v anamnéze, např. nádory prsu nebo dělohy
- těžké poruchy lipidového metabolismu
- aktuální pankreatitida, nebo její výskyt v anamnéze, je-li spojena s těžkou hypertriacylglycerolemíí
- první výskyt migrenózních bolestí hlavy nebo kumulativní výskyt neobvykle silných bolestí hlavy
- akutní sensorické poruchy, např. zrakové nebo sluchové poruchy
- motorické poruchy (zejména parézy)
- zvýšení četnosti epileptických záchvatů
- těžké deprese
- zhoršující se otoskleróza v předchozích těhotenstvích
- neobjasněná amenorea
- hyperplazie endometria
- neobjasněné krvácení z genitálií
- hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Jeden závažný rizikový faktor nebo více rizikových faktorů pro žilní nebo arteriální tromboembolismus může představovat kontraindikaci (viz bod 4.4).

Přípravek Lydely je kontraindikován při současném užívání léčivých přípravků obsahujících ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir, léčivých přípravků obsahujících glekaprevir/pibrentasvir nebo sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (viz bod 4.5)

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Upozornění

Kouření zvyšuje riziko závažných nežádoucích kardiovaskulárních účinků kombinované hormonální antikoncepce (CHC). Riziko se zvyšuje s věkem a s počtem vykouřených cigaret a je zaznamenáno zvláště u žen nad 35 let. Ženy nad 35 let, které kouří, mají používat jiné antikoncepční metody.

Užívání CHC je spojeno se zvýšeným rizikem různých závažných stavů jako je infarkt myokardu, tromboembolismus, mozková příhoda nebo jaterní nádory. Přítomnost dalších rizikových faktorů jako je hypertenze, hyperlipidemie, obezita a diabetes významně zvyšuje riziko morbidit a mortality.

Pokud jsou přítomny jakékoli stavy nebo rizikové faktory uvedené níže, má být vhodnost přípravku Lydely 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 má užívání přípravku Lydely ukončit.

Tromboembolismus a jiná vaskulární onemocnění

Výsledky epidemiologických studií ukazují na vztah mezi užíváním hormonální antikoncepce a zvýšeným rizikem venózních nebo arteriálních tromboembolických onemocnění jako je infarkt myokardu, mrtvice, hluboká žilní trombóza a plicní embolie. Tyto příhody jsou vzácné. Velmi vzácně byl hlášen výskyt trombózy u uživatelů CHC v jiných cévách, např. jaterních, mezenterických, renálních nebo retinálních žilách a tepnách.

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. Jiné přípravky CHC obsahující chlormadinon/ethinylestradiol, jako je přípravek Lydely, mohou mít ve srovnání s levonorgestrelm riziko 1,25krát vyšší. Rozhodnutí používat jakýkoli přípravek jiný 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 trvajících 4 týdny nebo déle.**

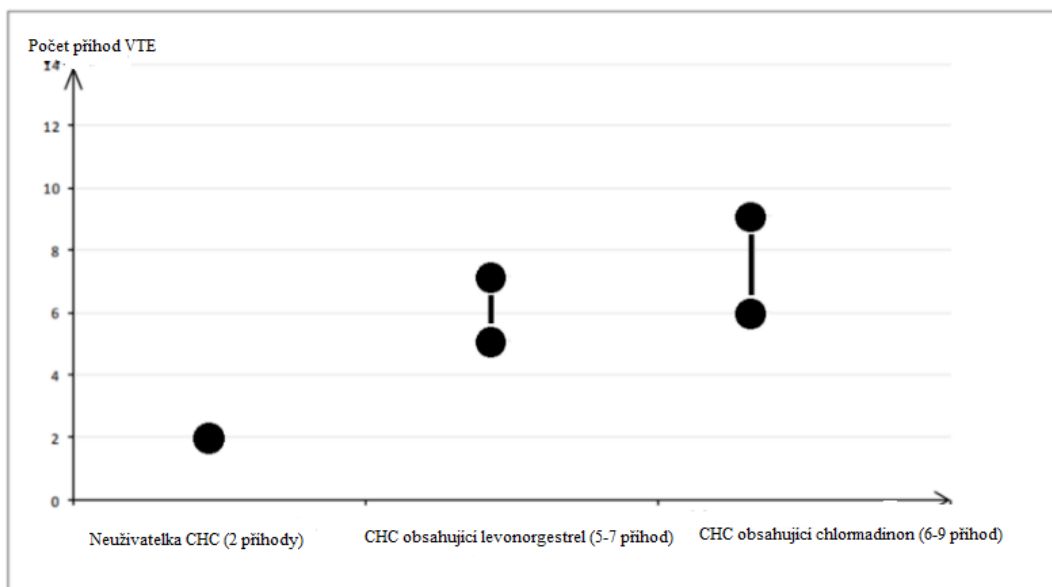
U žen, které nepoužívají CHC a nejsou těhotné, se asi u 2 z 10 000 vyvine VTE v průběhu jednoho roku. U každé jednotlivé ženy však může být riziko daleko vyšší v závislosti na jejích základních rizikových faktorech (viz níže).

Epidemiologické studie u žen, které používají nízkou dávku kombinované perorální antikoncepce (<50 mikrogramů 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 chlormadinon, se asi u 6 až 9 žen vyvine VTE během jednoho roku; to je srovnatelné s přibližně 6¹ případy u žen, které používají CHC obsahující levonorgestrel.

Počet případů VTE na 10 000 žen za rok

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



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.

Rizikové faktory VTE

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

Přípravek Lydely 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, nemá 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 výkon, jakýkoli chirurgický výkon na nohách a pánvi, neurochirurgický výkon nebo větší trauma. | V těchto situacích je doporučeno ukončit používání/užívání náplasti/pilulky/kroužku (v případě plánovaného chirurgického výkonu minimálně 4 týdny předem) a nezahajovat užívání/používání do dvou týdnů po kompletní remobilizaci. 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 | Má být zvážena antitrombotická léčba, pokud přípravek Lydely nebyl předem vysazen. |

| | |
|---|---|
| Pozitivní rodinná anamnéza (žilní tromboembolismus kdykoli u sourozence nebo rodiče, zvláště v relativně nízkém věku např. do 50 let věku). | Pokud je suspektní hereditární predispozice, má být žena před rozhodnutím o používání jakékoli CHC odeslána k odborníkovi na konzultaci. |
| Další onemocnění související s VTE | Zhoubné onemocnění, systémový lupus erythematodes, hemolyticko-uremický syndrom, chronické zánětlivé onemocnění střev (Crohnova choroba nebo ulcerózní kolitida) a srpkovitá anemie |
| 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 „Fertilitě, těhotenství a kojení“ viz bod 4.6).

Příznaky VTE (hluboká žilní trombóza a plicní embolie)

V případě příznaků má být ženě doporučeno, aby vyhledala rychlou 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 vstoje nebo při chůzi;
- zvýšenou teplotu postižené nohy, zarudnutí nebo změnu barvy kůže nohy.

Příznaky plicní embolie mohou zahrnovat:

- náhlý nástup nevysvětlitelné dušnosti nebo rychlého dýchání;
- náhlý kašel, který může být spojený s hemoptýzou;
- ostrou bolest na hrudi;
- těžké točení hlavy nebo závrať;
- rychlý nebo nepravidelný srdeční tep.

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

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

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

Riziko arteriálního tromboembolismu (ATE)

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

Rizikové faktory ATE

Riziko arteriálních tromboembolických komplikací nebo cerebrovaskulární příhody u uživatelů CHC se zvyšuje u žen s rizikovými faktory (viz tabulka). Přípravek Lydely 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, nemá 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. 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, 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 rychlou lékařskou péči a informovala lékaře, že užívá CHC.

Příznaky cévní mozkové příhody mohou zahrnovat:

- náhlou necitlivost nebo slabost obličeje, paže nebo nohy, zvláště na jedné straně těla;
- náhlé potíže s chůzí, závratě, ztrátu rovnováhy nebo koordinace;
- náhlou zmatenost, problémy s řečí nebo porozuměním;
- náhlé potíže se zrakem na jednom nebo obou očích;
- náhlou, závažnou nebo prodlouženou bolest hlavy neznámé příčiny;
- ztrátu vědomí nebo omdlení s nebo bez záchvatu.

Dočasné příznaky naznačují, že se jedná o tranzitorní ischemickou ataku (TIA).

Příznaky infarktu myokardu (IM) mohou zahrnovat:

- bolest, nepříjemný pocit, tlak, těžkost, pocit stlačení nebo plnosti na hrudi, v paži nebo pod hrudní kostí;
- diskomfort v oblasti 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.

Uživatelky CHC musí být důkladně poučeny, aby v případě možných příznaků trombózy navštívily svého lékaře. V případě podezření na trombózu nebo při jejím potvrzení musí být přípravek Lydely vysazen.

Nádory

Některé epidemiologické studie ukazují, že dlouhodobé užívání hormonální antikoncepce u žen, které jsou infikovány lidským papilomavirem (HPV), představuje rizikový faktor pro rozvoj karcinomu děložního hrdla. Neexistuje nicméně konsenzus, do jaké míry jsou tyto výsledky ovlivněny dalšími možnými faktory (jako jsou rozdíly v počtu sexuálních partnerů nebo používání mechanických metod antikoncepce) (viz také „Lékařská vyšetření“).

Podle meta-analýzy 54 epidemiologických studií existuje mírně zvýšené riziko karcinomu prsu (RR=1,24) během užívání CHC. Zvýšené riziko se postupně navrácí k riziku souvisejícímu s věkem v průběhu 10 let od ukončení užívání CHC. Protože se karcinom prsu vyskytuje u žen do 40 let vzácně, počet aditivních diagnóz karcinomu prsu u současných nebo bývalých uživatelů CHC je nízký ve vztahu k celkovému riziku karcinomu prsu.

Vzácně byly v průběhu užívání hormonální antikoncepce zaznamenány případy vzniku benigních, a ještě vzácněji maligních, jaterních tumorů. V ojedinělých případech tyto tumory vedly k život ohrožujícímu nitrobřišnímu krvácení. V případě silných bolestí horní části břicha, které spontánně neodeznějí, hepatomegalie nebo při známkách nitrobřišního krvácení má být zvážena možnost jaterního tumoru a užívání přípravku Lydely musí být přerušeno.

Meningeom:

Výskyt meningeomů (solitárních a mnohočetných) byl hlášen v souvislosti s užíváním chlormadinon-acetátu zejména ve vysokých dávkách a při dlouhodobém užívání (několik měsíců až let). Pacientky mají být v souladu s klinickou praxí sledovány s ohledem na známky a příznaky meningeomů. Pokud je u pacientky diagnostikován meningeom, jakákoli léčba obsahující chlormadinon-acetát musí být preventivně ukončena. Existují určité důkazy, že riziko meningeomu se může snížit po ukončení léčby chlormadinon-acetátem.

Ostatní onemocnění

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 změny nálady a příznaků deprese obrátily na svého lékaře, a to včetně období krátce po zahájení léčby.

U mnoha žen užívajících hormonální antikoncepci se vyskytlo lehké zvýšení krevního tlaku, ale klinicky signifikantní zvýšení je vzácné. Souvislost mezi užíváním hormonální antikoncepce a klinicky manifestní hypertenzí nebylo dosud potvrzeno. Objeví-li se klinicky signifikantní zvýšení krevního tlaku během užívání přípravku Lydely, nemá být dále užíván a hypertenze se má léčit. Užívání přípravku Lydely může pokračovat, jakmile se po antihypertenzní léčbě vrátí hodnoty krevního tlaku k normálu.

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

U žen s herpes gestationis v anamnéze může dojít v průběhu užívání CHC k jeho opětovnému výskytu.

Ženy s hypertriacylglycerolemií v osobní nebo rodinné anamnéze mají v průběhu užívání CHC zvýšené riziko pankreatitidy.

Akutní nebo chronické poruchy jaterních funkcí vyžadují přerušování užívání přípravků kombinované hormonální antikoncepce do doby, než se hodnoty jaterních testů vrátí k normálním hodnotám. Opětovný výskyt cholestatické žloutenky, která se poprvé objevila v průběhu předchozího těhotenství nebo předchozího užívání pohlavních hormonů, vyžaduje přerušování podávání přípravků kombinované hormonální antikoncepce.

CHC může ovlivňovat periferní inzulinovou rezistenci nebo toleranci glukózy. Proto mají být diabetičky po dobu užívání hormonální antikoncepce pečlivě sledovány.

Méně často se může objevit chloasma, obzvláště u žen s chloasma gravidarum v anamnéze. Ženy se sklonem k rozvoji chloasmat se během užívání hormonální antikoncepce nemají vystavovat slunci nebo ultrafialovému záření.

Zvláštní opatření

Podávání estrogenů nebo kombinace estrogen/gestagen může mít negativní účinky na určitá onemocnění/stavy. Zvláštní lékařský dohled je nutný v následujících případech:

- epilepsie
- roztroušená skleróza
- tetanie
- migréna (viz také bod 4.3)
- astma
- kardiální nebo renální insuficience
- chorea minor
- diabetes mellitus (viz také bod 4.3)
- jaterní onemocnění (viz také bod 4.3)
- poruchy metabolismu tuků (viz také bod 4.3)
- autoimunitní choroby (včetně systémového lupus erythematoses)
- obezita
- hypertenze (viz také bod 4.3)
- endometrióza
- varikózní žíly
- flebitida (viz také bod 4.3)
- poruchy srážlivosti krve (viz také bod 4.3)
- mastopatie
- děložní myomy
- herpes gestationis
- deprese
- chronické zánětlivé onemocnění střev (Crohnova choroba, ulcerózní kolitida; viz také bod 4.8)

Lékařská vyšetření/konzultace

Před prvním zahájením nebo znovuzahájením léčby přípravkem Lydely má být získána kompletní anamnéza (včetně rodinné anamnézy) a musí být vyloučeno těhotenství. Má se změřit krevní tlak a má 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 Lydely 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 pro uživatele a aby dodržovala uvedené instrukce. Frekvence a povaha vyšetření mají být založeny na stanovených postupech a upraveny podle individuálních potřeb ženy.

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

Snížená účinnost

Vynechání tablety (viz „Nepravidelné užívání tablet“), zvracení nebo střevní poruchy včetně průjmu, dlouhodobé současné užívání určitých léčivých přípravků (viz bod 4.5) nebo, ve velmi vzácných případech, metabolické poruchy mohou ovlivnit antikoncepční účinnost.

Vliv na kontrolu cyklu

Krvácení z průniku a špinění

Všechny hormonální antikoncepční přípravky mohou vyvolat nepravidelné vaginální krvácení (krvácení z průniku nebo špinění) zejména v několika prvních cyklech užívání, proto má být lékařské vyhodnocení nepravidelnosti cyklů provedeno až po období přizpůsobení, což jsou přibližně tři cykly. Pokud při užívání přípravku Lydely krvácení mezi cykly přetrvává nebo se objeví po předešlých pravidelných cyklech, má být provedeno důkladné vyšetření k vyloučení těhotenství nebo organické poruchy. Pokud byly tyto stavy vyloučeny, je možno pokračovat v užívání přípravku Lydely nebo převést ženu na jiný přípravek.

Intermenstruační krvácení může být známkou selhání antikoncepční účinnosti (viz „Nepravidelné užívání tablet“, „Doporučení v případě zvracení“ a bod 4.5).

Absence krvácení z vysazení

Krvácení z vysazení se obvykle objeví po 21 dnech užívání. Příležitostně, zejména během několika prvních měsíců užívání tablet, může krvácení z vysazení chybět, což ale není nezbytně ukazatelem snížení antikoncepčního účinku. Neobjeví-li se krvácení po jednom cyklu užívání, v němž nebyla vynechána žádná potahovaná tableta, nebyl prodloužen interval sedmi dnů bez tablet, nebyly užívány současně žádné jiné léky a nedostavilo se zvracení ani průjem, je otěhotnění nepravděpodobné a je možno pokračovat v užívání přípravku Lydely. Nebyl-li přípravek Lydely užíván před první absencí krvácení z vysazení podle návodu nebo se krvácení z vysazení neobjeví ve dvou po sobě jdoucích cyklech, je nutné před dalším užíváním vyloučit těhotenství.

Rostlinné léčivé přípravky obsahující třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*) nemají být užívány současně s přípravkem Lydely (viz bod 4.5).

Pomocná látka

Tento léčivý přípravek obsahuje laktózu. 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: Aby byly zjištěny možné interakce, mají být prověřeny preskripční informace současně užívaných léčivých přípravků.

Farmakodynamické interakce

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

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

Farmakokinetické interakce

Účinky jiných léčivých přípravků na přípravek Lydely

Mohou se vyskytnout interakce s léčivými, která indukují mikrozomální enzymy, což může vést ke zvýšené clearance pohlavních hormonů a krvácení z průniku a/nebo selhání antikoncepce.

Postup

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

Krátkodobá léčba

Ženy léčené léčivými látkami indukujícími enzymy mají dočasně používat navíc k COC bariérovou metodu kontracepce nebo jiný způsob kontracepce. Po celou dobu léčby souběžně podávaným přípravkem a následujících 28 dnů po ukončení léčby musí být používána bariérová metoda kontracepce. Pokud léčba zasáhne do období ukončení užívání tablet COC ze stávajícího blistru, má být zahájeno užívání dalšího blistru COC s vynecháním období bez užívání tablet.

Dlouhodobá léčba

Pokud je žena na dlouhodobé léčbě léčivými látkami indukujícími enzymy, doporučuje se používat jinou spolehlivou nehormonální metodu kontracepce.

V literatuře byly popsány následující interakce.

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

Barbituráty, bosentan, karbamazepin, barbexaklon, fenytoin, primidon, modafinil, rifampicin, rifabutin a léky k léčbě infekce HIV ritonavir, nevirapin a efavirenz a pravděpodobně také felbamát, griseofulvin, oxkarbazepin, topiramát a přípravky obsahující třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*).

Níže uvedené léčivé přípravky/léčivé látky mohou snížit koncentraci ethinylestradiolu v séru: všechny léky, které zvyšují gastrointestinální motilitu (např. metoklopramid) nebo narušují vstřebávání (např. aktivní uhlí).

Látky s variabilními účinky na clearance COC

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

Proto je potřeba se seznámit s informací o přípravku současně podávaných HIV/HCV léčivých přípravků, aby byly identifikovány potenciální interakce a případná související doporučení. V případě jakýchkoli pochybností má žena léčená inhibitorem proteáz nebo nenukleosidovým inhibitorem reverzní transkriptázy používat navíc bariérovou metodu antikoncepce.

Následující léčivé přípravky/léčivé látky mohou zvyšovat sérovou koncentraci ethinylestradiolu:

- léčivé látky, které inhibují sulfonaci ethinylestradiolu ve střevní stěně, např. kyselina askorbová nebo paracetamol
- atorvastatin (zvyšuje AUC ethinylestradiolu o 20 %)
- léčivé látky, které inhibují jaterní mikrozomální enzymy, jako jsou imidazolová antimykotika (např. flukonazol), indinavir nebo troleandomycin.

Účinky přípravku Lydely na jiné léčivé přípravky

Perorální kontraceptiva mohou ovlivnit metabolismus některých jiných léčivých látek. Tímto se mohou jejich plazmatické a tkáňové koncentrace buď zvyšovat, nebo snižovat:

- inhibicí jaterních mikrozomálních enzymů projevující se zvýšením sérové koncentrace léčivých látek jako je diazepam (a ostatních hydroxylovaných benzodiazepinů), cyklosporin, teofylin a prednisolon.
- indukcí jaterní glukuronidace projevující se snížením sérových koncentrací např. lamotriginu, klofibrátu, paracetamolu, morfinu a lorazepamu.

Vzhledem k ovlivnění glukózové tolerance mohou být změněny požadavky na inzulin nebo perorální antidiabetika (viz bod 4.4).

Toto může platit stejně i pro léčivé přípravky užívané/používané v poslední době.

Je třeba zkontrolovat souhrn údajů o přípravku příslušných předepsaných léků kvůli možným interakcím s přípravkem Lydely.

Laboratorní vyšetření

Užívání antikoncepčních steroidů může ovlivnit výsledky některých laboratorních testů včetně biochemických parametrů jaterních, thyreoidálních, adrenálních a renálních funkcí, plazmatických koncentrací (vazebných) proteinů, např. kortikosteroidy vázící globulin a lipidové/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 Lydely není indikován během těhotenství. Před začátkem užívání tohoto přípravku musí být těhotenství vyloučeno. Pokud dojde k otěhotnění v průběhu užívání přípravku Lydely, musí být okamžitě vysazen. Většina epidemiologických studií dosud při náhodném užití estrogenů v kombinaci s jinými progestiny během těhotenství v dávkách podobných dávčám v přípravku Lydely nepřinesla žádný klinický důkaz teratogenního nebo fetotoxického účinku. I když pokusy na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3), klinická data z více než 330 exponovaných těhotných žen neprokázala žádný embryotoxický účinek chlormadinon-acetátu.

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

Kojení

Laktace může být ovlivněna estrogeny, protože mohou ovlivnit množství a složení mateřského mléka. Malá množství antikoncepčních steroidů a/nebo jejich metabolitů mohou být vylučována do mateřského mléka a mohou působit na dítě. Proto se přípravek Lydely nemá v období kojení užívat.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nejsou známy negativní účinky hormonálních antikoncepčních přípravků na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

- a) Nejčastější nežádoucí účinky (>20 %) dle klinických hodnocení chlormadinon-acetátu a ethinylestradiolu byly krvácení z průniku, špinění, bolest hlavy a dyssestézie prsů. Nepravidelnosti v krvácení se obvykle snižují s dobou, kdy je přípravek Lydely užíván.
- b) Následující nežádoucí účinky byly hlášeny po užívání chlormadinon-acetátu a ethinylestradiolu v klinické studii s 1 629 ženami.

| Frekvence nežádoucích účinků/třída | Velmi časté (≥1/10) | Časté (≥1/100 až <1/10) | Méně časté (≥1/1000 až <1/100) | Vzácné (≥1/10000 až <1/1000) | Velmi vzácné (≥1/10000) | Není známo (z dostupných údajů nelze určit) |
|------------------------------------|---------------------|-------------------------|--------------------------------|------------------------------|-------------------------|---|
|------------------------------------|---------------------|-------------------------|--------------------------------|------------------------------|-------------------------|---|

| | | | | | | |
|--|--------|--|--|--|------------------|---|
| orgánových systémů (MedDRA 17.1) | | | | | | |
| Infekce a infestace | | | vaginální kandidóza | vulvovaginitida | | |
| Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy) | | | fibroadenom prsu | | | |
| Poruchy imunitního systému | | | hypersenzitivita na léky (včetně alergických kožních reakcí) | | | exacerbace příznaků dědičného a získaného angioedému. |
| Poruchy metabolismu a výživy | | | změny hladin krevních lipidů včetně hypertriglycerolemie | zvýšená chuť k jídlu | | |
| Psychiatrické poruchy | | deprese, nervozita, podrážděnost | snížení libida | | | |
| Poruchy nervového systému | | závrať, migréna (a/nebo její zhoršení) | | | | |
| Poruchy oka | | poruchy zraku | | konjunktivitida, nesnášenlivost kontaktních čoček | | |
| Poruchy ucha a labyrintu | | | | náhlá ztráta sluchu, tinitus | | |
| Cévní poruchy | | | | hypertenze, hypotenze, oběhové selhání, varikózní žíly, žilní tromboembolismus (VTE), arteriální tromboembolismus ² (ATE) | | |
| Gastrointestinální poruchy | nauzea | zvracení | abdominální bolest, abdominální distenze, průjem | | | |
| Poruchy kůže a podkožní tkáně | | akné | porucha pigmentace, chloasma, alopecie, suchá kůže, hyperhidróza | kopřivka, ekzém, erytém, pruritus, zhoršení psoriázy, hypertrichóza | erythema nodosum | |
| Poruchy svalové a kosterní | | pocit tíhy | bolest zad, svalové poruchy | | | |

| | | | | | | |
|--|---------------------------------------|--|------------|--|--|--|
| soustavy a pojivové tkáně | | | | | | |
| Poruchy reprodukčního systému a prsu | vaginální výtok, dysmenorea, amenorea | bolest v podbříšku | galaktorea | zvětšení prsů, menoragie, premenstruační syndrom | | |
| Celkové poruchy a reakce v místě aplikace | | únava, edém, zvýšení tělesné hmotnosti | | | | |
| Vyšetření | | zvýšení krevního tlaku | | | | |

² Viz bod „Popis vybraných nežádoucích účinků.“

V souvislosti s užíváním léčivých látek ethinylestradiol a chlormadinon-acetát byly navíc po uvedení na trh hlášeny tyto nežádoucí účinky:

Frekvence není známa:

- astenie
- alergické kožní reakce.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Při užívání kombinované perorální antikoncepce obsahující 0,03 mg ethinylestradiolu a 2 mg chlormadinon-acetátu byly rovněž hlášeny následující nežádoucí účinky:

- 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, což je podrobněji popsáno v bodě 4.4.
- V některých studiích bylo popsáno zvýšené riziko onemocnění žlučových cest při dlouhodobém užívání CHC.
- Ve vzácných případech byly pozorovány benigní, a v ještě vzácnějších případech maligní tumory jater po užívání hormonální antikoncepce, které v ojedinělých případech vyústily v život ohrožující nitrobřišní krvácení (viz bod 4.4).
- Zhoršení chronického zánětlivého onemocnění střev (Crohnova choroba, ulcerózní kolitida; viz také bod 4.4).

O dalších závažných nežádoucích účincích jako je karcinom děložního hrdla nebo prsu viz bod 4.4.

Interakce

Výsledkem interakcí jiných léčivých přípravků (enzymových induktorů) s perorálními kontraceptivy může být krvácení z průniku a/nebo selhání antikoncepce (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

Nejsou žádné informace o závažných toxických účincích v případě předávkování. Mohou se objevit následující příznaky: nauzea, zvracení a zejména u mladých dívek lehké vaginální krvácení. Neexistuje žádné antidotum, léčba je symptomatická.

Ve vzácných případech může být nezbytné monitorování rovnováhy vody a elektrolytů a jaterních funkcí.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: pohlavní hormony a modulatory genitálního systému; progestiny a estrogény, fixní kombinace

ATC kód: G03AA15

Mechanismus účinku

Trvalé užívání přípravku Lydely po dobu 21 dnů inhibuje sekreci hypofyzárního FSH a LH a tím ovulaci. Endometrium proliferuje a dochází k sekreční transformaci. Mění se konzistence cervikálního hlenu. To brání migraci spermií cervikálním kanálem a mění jejich motilitu.

Nejnižší denní dávka chlormadinon-acetátu pro úplnou inhibici ovulace je 1,7 mg. Plná dávka pro transformaci endometria je 25 mg na cyklus.

Chlormadinon-acetát je antiandrogenní progestagen. Jeho účinek je založen na schopnosti vytěsnit androgeny z jejich receptorů.

Klinická účinnost

V klinických studiích bylo sledováno podávání 0,03 mg ethinylestradiolu a 2 mg chlormadinon-acetátu u 1 655 žen po dobu 2 let a u více než 22000 menstruačních cyklů. Vyskytlo se 12 těhotenství. U 7 žen byly v období koncepcie přítomny chyby v užívání, současně probíhající onemocnění způsobující nauzeu nebo zvracení, nebo byly současně podávány jiné léčivé přípravky, které mohly snížit antikoncepční účinek hormonální antikoncepcce.

| Pearl index | Počet těhotenství | Pearl index | 95% interval spolehlivosti |
|-------------------|-------------------|-------------|----------------------------|
| Běžné užívání | 12 | 0,698 | [0,389; 1,183] |
| Bezchybné užívání | 5 | 0,291 | [0,115; 0,650] |

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Chlormadinon-acetát (CMA)

Absorpce

Po perorálním podání je CMA rychle a téměř úplně absorbován. Systémová biologická dostupnost CMA je vysoká, protože nepodléhá „first-pass“ metabolismu. Vrcholové sérové koncentrace jsou dosaženy po 1-2 hodinách.

Distribuce

Vazba CMA na proteiny lidské plazmy, zejména albuminy, je více než 95%. CMA však nemá žádnou vazebnou afinitu k SHBG (globulin vázající pohlavní hormony) nebo CBG (kortikosteroidy vázající globulin). CMA se ve značné míře ukládá do tukové tkáně.

Biotransformace

Různé redukční a oxidační procesy a konjugace na glukuronidy a sulfáty vedou k různým metabolitům. Hlavní metabolity v lidské plazmě jsou 3 α - a 3 β -hydroxy-CMA, jejichž biologický poločas se zásadně neliší od nemetabolizovaného CMA. 3-hydroxymetabolity mají podobnou antiandrogenní aktivitu jako CMA samotný. V moči jsou metabolity hlavně ve formě konjugátů. Vedle 3-hydroxymetabolitů a dihydroxymetabolitů je hlavním metabolitem po enzymatické štěpení 2 α -hydroxy-CMA.

Eliminace

CMA je eliminován z plazmy s průměrným poločasem eliminace přibližně 34 hodin (po jednorázové dávce) a přibližně 36-39 hodin (po opakovaném podání). Po perorálním podání jsou CMA a jeho metabolity vylučovány ledvinami a stolicí v přibližně stejném množství.

Ethinylestradiol (EE)

Absorpce

Po perorálním podání se EE vstřebává rychle a téměř úplně; vrcholu plazmatické koncentrace je dosaženo po 1,5 hodinách. Vzhledem k presystémové konjugaci a „first-pass“ metabolismu v játrech je absolutní biologická dostupnost jen asi 40% a interindividuálně se značně liší (20-65%).

Distribuce

Plazmatické koncentrace EE, uváděné v literatuře, jsou velmi rozdílné. Přibližně 98 % EE je vázáno na plazmatické bílkoviny, téměř výhradně na albumin.

Biotransformace

Jako přirozené estrogeny je EE biotransformován hydroxylací aromatického jádra (prostřednictvím cytochromu P-450). Hlavním metabolitem je 2-hydroxy-EE, který je metabolizován na další metabolity a konjugáty. EE prochází presystémovou konjugací ve sliznici tenkého střeva a v játrech. V moči se nacházejí hlavně glukuronidy, ve žluči a plazmě hlavně sulfáty.

Eliminace

Průměrný plazmatický poločas EE je přibližně 12-14 hodin. EE je vylučován ledvinami a stolicí v poměru 2:3. EE sulfát vylučovaný žlučí prochází po hydrolýze střevními bakteriemi enterohepatální cirkulací.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Akutní toxicita estrogenů je nízká. Vzhledem k výrazným rozdílům mezi experimentálními zvířecími druhy a i oproti člověku, mají výsledky studií s estrogeny na zvířatech ve vztahu k lidem pouze omezenou prognostickou hodnotu. Ethinylestradiol, syntetický estrogen, často užívaný v hormonální antikoncepci, má embryoletální účinek u laboratorních zvířat již v relativně malých dávkách; byly pozorovány anomálie urogenitálního traktu a feminizace samčích plodů. Tyto účinky lze považovat za druhově specifické.

Chloramdinon-acetát vykazoval embryoletální účinky u králíků, potkanů a myší. Navíc byla pozorována teratogenita při embryotoxických dávkách u králíků a již při nejnižších testovaných dávkách (1 mg/kg/den) u myší. Význam těchto nálezů pro podávání u lidí není jasný.

Předklinické údaje získané z konvenčních studií chronické toxicity, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu neprokázaly žádná zvláštní rizika pro člověka kromě již uvedených v ostatních bodech SmPC.

Hodnocení rizika pro životní prostředí (ERA)

Studie hodnotící vliv na životní prostředí ukázaly, že ethinylestradiol může představovat riziko pro vodní prostředí.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

monohydrát laktózy
kukuřičný škrob
povidon K 30
magnesium-stearát

Potahová vrstva tablety:

hypromelóza 2910,
makrogol 6000,
mastek,
oxid titaničitý (E171),
červený oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Průhledný PVC/PVDC/Al blistr.

Přípravek Lydely je dodáván v baleních obsahujících 1, 3 nebo 6 blistrů, každý blistr obsahuje 21 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Tento léčivý přípravek může představovat riziko pro životní prostředí (viz bod 5.3).

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Exeltis Czech s.r.o.
Želetavská 1449/9
140 00 Praha 4 – Michle
Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

17/052/20-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 31. 8. 2021

10. DATUM REVIZE TEXTU

28. 11. 2024