LEKÁRNICI ZA ŽIVOT
Dilectio Dei honorabilis sapientia.

Register svedomiu repugnantných liečiv

Lekárnici za život – Slovensko, o .z.
IČO: 51957175
Rabčianska 614
029 43 Zubrohlava
https://lzz.sk

❷ Bráni počatiu a môže spôsobiť potrat	✔ **Feminegi 3 mg/0,02 mg tbl flm 1x21 (blis.PVC/PVDC/Al)**	◉ Vydať len pri vážnych diagnózach

Dispenza?ný protokol 2.B - hormonálna antikoncepcia

Interné údaje:	
Dátum ostatnej revízie:	**2019-07-07 13:53:33**
Interné číslo záznamu:	**1954**
Registračné informácie:	
Aplikačná forma:	**filmom obalené tablety**
Registračné číslo produktu:	**17/0064/14-S**
Kód štátnej autority (ŠÚKL):	**9022A**
ATC klasifikácia III. stupňa:	**HLG03A - Hormonálne kontraceptíva na systémové použitie**
ATC klasifikácia IV. stupňa:	**HLG03AA - Gestagény a estrogény, fixné kombinácie**
Stav:	**✔ Aktívny**
Výdaj:	**★ Viazaný**
V SR od:	**02/2014**
Cena orientačne [€]:	

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Feminegi 3 mg/0,02 mg

filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 3 mg drospirenónu a 0,02 mg etinylestradiolu.

Pomocná látka so známym účinkom
laktóza, monohydrát 44 mg

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Ružové, okrúhle filmom obalené tablety s priemerom 5,7 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Perorálna antikoncepcia

Pri rozhodovaní o predpísaní lieku Feminegi sa majú zvážiť aktuálne rizikové faktory u danej ženy, najmä tie, ktoré sú spojené s venóznou tromboembóliou (VTE), a ako je

riziko vzniku VTE pri používaní Feminegi porovnateľné s inou kombinovanou hormonálnou antikoncepciou (Combined Hormonal Contraceptives, CHC) (pozri časti 4.3 a 4.4).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Ako užívať Feminegi

Tablety sa musia užívať každý deň približne v rovnakom čase, podľa potreby s malým množstvom tekutiny, v poradí vyznačenom na blistrovom balení. Počas 21 po sebe nasledujúcich dní sa užíva jedna tableta denne. Každé ďalšie balenie sa začína užívať po sedemdňovom intervale bez užívania tabliet, počas ktorého zvyčajne dôjde ku krvácaniu z vysadenia. Krvácanie sa zvyčajne objaví na 2. – 3. deň po užití poslednej tablety a nemusí skončiť pred začatím užívania tabliet z ďalšieho balenia.

Ako začať s užívaním Feminegi

• Ak sa predtým hormonálna antikoncepcia nepoužívala (v predchádzajúcom mesiaci)

Užívanie tabliet sa musí začať v prvý deň prirodzeného cyklu ženy (t. j. v prvý deň jej menštruačného krvácania).

• Prechod z inej kombinovanej hormonálnej antikoncepcie (kombinovanej perorálnej antikoncepcie (combined oral contraceptive, COC), vaginálneho krúžku alebo transdermálnej náplasti).

Žena má začať užívať Feminegi prednostne v deň, ktorý nasleduje po užití poslednej aktívnej tablety (poslednej tablety obsahujúcej liečivá) jej predchádzajúcej COC, ale najneskôr v deň, ktorý nasleduje po zvyčajnom intervale bez užívania tabliet alebo po intervale užívania placebo tabliet jej predchádzajúcej COC. V prípade používania vaginálneho krúžku alebo transdermálnej náplasti má žena začať užívať Feminegi najlepšie v deň odstránenia, ale najneskôr v deň plánovanej ďalšej aplikácie.

• Prechod z metódy používajúcej len gestagén (tableta obsahujúca iba gestagén, injekcia, implantát) alebo z vnútromaternicového systému uvoľňujúceho gestagén (intrauterine system, IUS).
Z tablety obsahujúcej len gestagén môže žena prejsť na užívanie Feminegi kedykoľvek (z implantátu alebo IUS v deň ich odstránenia, z injekcie v deň, kedy sa má podať ďalšia injekcia), ale v každom z týchto prípadov jej treba odporučiť aj používanie doplnkovej bariérovej metódy počas prvých 7 dní užívania tabliet.

• Užívanie po potrate v prvom trimestri

Žena môže začať užívať tablety okamžite. V tomto prípade nemusí používať ďalšie antikoncepčné prostriedky.

• Užívanie po pôrode alebo potrate v druhom trimestri

Žene treba odporučiť, aby začala COC užívať medzi 21. až 28. dňom po pôrode alebo po potrate v druhom trimestri. Ak začne neskôr, má byť poučená, aby počas prvých 7 dní užívania tabliet používala navyše bariérovú metódu. Ak však už predtým došlo k pohlavnému styku, má sa pred začatím užívania COC vylúčiť tehotenstvo alebo žena musí počkať na prvé menštruačné krvácanie.

Dojčiace ženy, pozri časť 4.6.

Postup pri vynechaní tabliet

Ak sa užitie ktorejkoľvek tablety oneskorí o menej ako 12 hodín, antikoncepčná ochrana nie je znížená. Žena má užiť tabletu hneď, ako si spomenie a ďalšie tablety má užiť vo zvyčajnom čase.

Ak sa užitie ktorejkoľvek tablety oneskorí o viac ako 12 hodín, antikoncepčná ochrana môže byť znížená. Postup pri vynechaní tabliet sa môže riadiť nasledujúcimi dvomi základnými pravidlami:

1. Užívanie tabliet sa nesmie nikdy prerušiť na dlhšie ako 7 dní,
2. Na dosiahnutie dostatočnej supresie osi hypotalamus-hypofýza-ováriá sa vyžaduje nepretržité 7-dňové užívanie tabliet.

V súlade s tým sa v bežnej praxi môžu poskytnúť nasledujúce odporúčania:

• 1. týždeň

Žena má užiť poslednú vynechanú tabletu hneď, ako si spomenie, aj keby to znamenalo užitie dvoch tabliet súčasne. Potom pokračuje v užívaní tabliet vo zvyčajnom čase. Počas nasledujúcich 7 dní je navyše potrebné používať bariérovú metódu, akou je napr. kondóm. Ak došlo v predchádzajúcich 7 dňoch k pohlavnému styku, má sa zvážiť možnosť gravidity. Čím viac tabliet sa vynechalo a čím viac sa vynechané tablety blížia k pravidelnému intervalu bez užívania tabliet, tým vyššie je riziko gravidity.

• 2. týždeň

Žena má užiť poslednú vynechanú tabletu hneď, ako si spomenie, aj keby to znamenalo užitie dvoch tabliet súčasne. Potom pokračuje v užívaní tabliet vo zvyčajnom čase. Ak žena užívala tablety počas 7 dní pred prvou vynechanou tabletou

správne, ďalšie antikoncepčné opatrenia nie sú potrebné. Ak však vynechala viac ako 1 tabletu, má sa jej odporučiť použitie ďalšieho opatrenia počas 7 dní.

• 3. týždeň

Vzhľadom na nastávajúci sedemdňový interval bez užívania tabliet je veľké nebezpečenstvo zníženia spoľahlivosti antikoncepcie. Upravením schémy užívania tabliet možno aj napriek tomu predísť zníženiu antikoncepčnej ochrany. Pri dodržaní niektorého z dvoch nasledujúcich postupov nie je potrebné používať ďalšie antikoncepčné opatrenia za predpokladu, že počas 7 dní pred vynechaním prvej tablety žena užila všetky tablety správne. Ak to tak nie je, žena má postupovať podľa prvej z týchto dvoch možností a počas nasledujúcich 7 dní navyše použiť ďalšie antikoncepčné opatrenia.

1. Žena má užiť poslednú vynechanú tabletu hneď, ako si spomenie, aj keby to znamenalo užitie dvoch tabliet súčasne. Potom pokračuje v užívaní tabliet vo zvyčajnom čase. Užívanie tabliet z nasledujúceho blistra potom musí začať okamžite po využívaní predchádzajúceho, t.j. medzi baleniami nie je žiadna prestávka. Krvácanie z vysadenia sa pravdepodobne nedostaví pred doužívaním všetkých tabliet z druhého balenia, ale počas užívania tabliet môže nastať špinenie alebo medzimenštruačné krvácanie.

2. Žene možno tiež poradiť, aby prerušila užívanie tabliet zo súčasného blistrového balenia. Tým vznikne interval najviac siedmich dní bez užívania tabliet vrátane dní, kedy sa tablety vynechali a nasleduje užívanie tabliet z ďalšieho blistrového balenia.

Ak žena zabudne užiť tablety a následne sa nedostaví krvácanie z vysadenia v prvom normálnom intervale bez užívania tabliet, má sa zvážiť možnosť gravidity.

Odporúčania v prípade gastrointestinálnych porúch

V prípade závažných gastrointestinálnych ťažkostí (napr. vracania alebo hnačky) nemusí byť vstrebávanie úplné a majú sa použiť ďalšie antikoncepčné opatrenia. Ak počas 3 4 hodín po užití tablety dôjde k vracaniu, má sa čo najskôr užiť nová (náhradná) tableta. Ak je to možné, nová tableta sa má užiť do 12 hodín od zvyčajného času užívania tablety. V prípade, že uplynulo viac ako 12 hodín, platí odporúčanie týkajúce sa vynechaných tabliet, uvedené v časti 4.2. „Postup pri vynechaní tabliet“. Ak žena nechce zmeniť zvyčajnú schému užívania tabliet, musí užiť dodatočnú tabletu (tablety) z ďalšieho blistrového balenia.

Ako posunúť krvácanie z vysadenia

Ak si žena želá oddialiť menštruáciu, má pokračovať v užívaní tabliet z ďalšieho blistrového balenia Feminegi bez prestávky. Oddialiť menštruáciu je možné na tak dlhý čas, ako si žena želá, až do využívania tabliet z druhého balenia. Počas tohto obdobia odďaľovania menštruácie sa u ženy môže objaviť medzimenštruačné krvácanie alebo špinenie. Po zvyčajnom sedemdňovom intervale bez užívania tabliet sa potom obnoví pravidelné užívanie Feminegi.

Ak si žena želá presunúť menštruáciu na iný deň v týždni, než na aký je zvyknutá v doterajšej schéme užívania, možno jej odporučiť, aby skrátila interval bez užívania tabliet o toľko dní, o koľko si praje. Čím kratší bude tento interval, tým väčšie je riziko, že nedôjde ku krvácaniu z vysadenia a že počas užívania tabliet z nasledujúceho balenia sa vyskytne medzimenštruačné krvácanie a špinenie (podobne ako pri oddialení menštruácie).

Spôsob podávania
Perorálne použitie.

4.3 Kontraindikácie

Kombinovaná hormonálna antikoncepcia (Combined hormonal contraceptives, CHC) sa nemá užívať v nasledujúcich podmienkach. Ak sa niektorý z týchto stavov objaví prvý raz v priebehu užívania CHC, užívanie sa má okamžite ukončiť.

• Prítomnosť alebo riziko vzniku venóznej tromboembólie (VTE)
○ Venózna tromboembólia - prítomná VTE (liečená antikoagulanciami) alebo v anamnéze (napr. trombóza hlbokých žíl [DVT] alebo pľúcna embólia [PE]).
○ Známa dedičná alebo získaná predispozícia na vznik venóznej tromboembólie, ako napríklad rezistencia voči APC (vrátane faktora V Leiden), deficiencia antitrombínu-III, deficiencia proteínu C, deficiencia proteínu S.
○ Závažný chirurgický zákrok s dlhodobou imobilizáciou (pozri časť 4.4).
○ Vysoké riziko vzniku venóznej tromboembólie z dôvodu prítomnosti viacerých rizikových faktorov (pozri časť 4.4).
• Prítomnosť alebo riziko vzniku arteriálnej tromboembólie (ATE)
○ Arteriálna tromboembólia - prítomná arteriálna tromboembólia, arteriálna tromboembólia v anamnéze (napríklad infarkt myokardu) alebo stav, ktorý je jej skorým príznakom (napríklad angina pectoris).
○ Cievne mozgové ochorenie - prítomná cievna mozgová príhoda, cievna mozgová príhoda v anamnéze alebo stav, ktorý je jej skorým príznakom (napríklad prechodný ischemický záchvat, TIA).
○ Známa vrodená alebo získaná predispozícia na vznik arteriálnej tromboembólie, ako napríklad hyperhomocysteinémia a antifosfolipidové protilátky (antikardiolipínové

protilátky, lupusové antikoagulans).
○ Migréna s ložiskovými neurologickými symptómami v anamnéze.
○ Vysoké riziko vzniku arteriálnej tromboembólie z dôvodu viacerých rizikových faktorov (pozri časť 4.4) alebo prítomnosti jedného závažného rizikového faktora, ako napríklad:
• diabetes mellitus s cievnymi symptómami,
• závažná hypertenzia,
• závažná dyslipoproteinémia.
• Závažné ochorenie pečene, prítomné alebo v anamnéze, až do návratu pečeňových funkcií na normálne hodnoty
• Závažná obličková nedostatočnosť alebo akútne zlyhávanie obličiek
• Nádory pečene, prítomné alebo v anamnéze (benígne alebo malígne)
• Diagnostikované malignity závislé od pohlavných steroidov alebo podozrenie na ne (napr. pohlavných orgánov alebo prsníka)
• Vaginálne krvácanie s nediagnostikovanou príčinou
• Precitlivenosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1
• Súbežné užívanie Feminegi s liekmi obsahujúcimi ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir je kontraindikované (pozri časti 4.4 a 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Upozornenia

Ak je prítomný ktorýkoľvek zo stavov alebo rizikových faktorov uvedených nižšie, vhodnosť užívania Feminegi sa má s danou ženou prekonzultovať. Ženu treba upozorniť, že ak dôjde k zhoršeniu alebo prvému prejavu ktoréhokoľvek z týchto stavov alebo rizikových faktorov, má sa obrátiť na svojho lekára, ktorý určí, či má ukončiť užívanie Feminegi.

V prípade suspektnej alebo potvrdenej VTE alebo ATE, sa má užívanie kombinovanej hormonálnej antikoncepcie ukončiť. Ak sa začne s antikoagulačnou liečbou, má sa začať s adekvátnou alternatívnou antikoncepciou kvôli teratogenite antikoagulačnej liečby (kumaríny).

• Poruchy cirkulácie

Riziko vzniku venóznej tromboembólie (VTE)

Používanie ktorejkoľvek kombinovanej hormonálnej antikoncepcie (CHC) zvyšuje riziko vzniku venóznej tromboembólie (VTE) v porovnaní s jej nepoužívaním. Lieky, ktoré obsahujú levonorgestrel, norgestimát alebo noretisterón, sú spojené s najnižším rizikom vzniku VTE. Iné lieky, ako je Feminegi, môžu mať toto riziko až dvojnásobne

vyššie. Rozhodnutie používať ktorýkoľvek iný liek, ako liek s najnižším rizikom vzniku VTE, sa má urobiť len po konzultácii s danou ženou, aby sa zaručilo, že rozumie riziku vzniku VTE pri používaní Feminegi, tomu, ako jej aktuálne rizikové faktory ovplyvňujú toto riziko, a že riziko vzniku VTE je najvyššie v prvom roku používania CHC. Sú taktiež aj určité dôkazy o tom, že sa toto riziko zvyšuje pri opätovnom začatí používania kombinovanej hormonálnej antikoncepcie po prerušení používania trvajúcom 4 týždne alebo dlhšie.

U približne 2 z 10 000 žien, ktoré nepoužívajú kombinovanú hormonálnu antikoncepciu a nie sú gravidné, vznikne VTE v priebehu jedného roka. Avšak u každej jednej ženy môže byť toto riziko oveľa vyššie v závislosti od prítomných rizikových faktorov (pozri nižšie).
Odhaduje sa1, že VTE sa vyskytne v priebehu jedného roka u 9 až 12 žien z 10 000 žien, ktoré používajú kombinovanú hormonálnu antikoncepciu obsahujúcu drospirenón, v porovnaní s približne 62 ženami, ktoré používajú kombinovanú hormonálnu antikoncepciu obsahujúcu levonorgestrel.
V oboch prípadoch je počet výskytov VTE za rok nižší ako počet očakávaný u žien počas gravidity alebo v období po pôrode.
VTE sa môže v 1 až 2 % prípadov skončiť smrťou.

1 Tieto incidencie boli odhadnuté zo všetkých dát z epidemiologických štúdií, použitím relatívnych rizík pre rôzne lieky v porovnaní s kombinovanou hormonálnou antikoncepciou obsahujúcou levonorgestrel.
2 Stredný bod rozpätia 5-7 (prípadov) na 10 000 ženských rokov (ŽR), založený na relatívnom riziku kombinovanej hormonálnej antikoncepcie (CHC) obsahujúcej levonorgestrel oproti 2,3 až 3,6 u neužívateliek.

Počet prípadov VTE na 10 000 žien v priebehu jedného roka

U používateliek kombinovanej hormonálnej antikoncepcie bol mimoriadne zriedkavo hlásený výskyt trombózy v iných krvných cievach, napr. v pečeňových, mezenterických, obličkových alebo sietnicových žilách a tepnách.

Rizikové faktory vzniku VTE
Riziko vzniku venóznych tromboembolických komplikácií u používateliek kombinovanej hormonálnej antikoncepcie sa môže značne zvýšiť v prípade ženy s ďalšími rizikovými faktormi, najmä ak má viacero rizikových faktorov (pozri tabuľku).
Feminegi je kontraindikovaný, ak má žena viacero rizikových faktorov, ktoré ju vystavujú vysokému riziku vzniku venóznej trombózy (pozri časť 4.3). Ak má žena viac ako jeden rizikový faktor, zvýšenie rizika môže byť väčšie než súčet jednotlivých

faktorov - v takomto prípade sa má zvážiť jej celkové riziko výskytu VTE. Ak sa pomer prínosov a rizík považuje za negatívny, kombinovaná hormonálna antikoncepcia sa nemá predpisovať (pozri časť 4.3).

Tabuľka: Rizikové faktory pre vznik VTE
Rizikový faktor Komentár
Obezita (index telesnej hmotnosti nad 30 kg/m²) Riziko sa výrazne zvyšuje so zvyšovaním BMI.
Obzvlášť dôležité je to zvážiť, ak sú prítomné aj ďalšie rizikové faktory.
Dlhodobá imobilizácia, závažný chirurgický zákrok, akýkoľvek chirurgický zákrok na nohách alebo panve, neurochirurgický zákrok alebo závažný úraz.

Poznámka: dočasná imobilizácia vrátane cestovania leteckou dopravou trvajúcou >4 hodiny môže byť tiež rizikovým faktorom pre vznik VTE, najmä u žien s ďalšími rizikovými faktormi. V týchto prípadoch sa odporúča prerušiť používanie náplasti/tablety/krúžku (v prípade plánovaného chirurgického zákroku najmenej štyri týždne pred zákrokom) a pokračovať v ňom najskôr dva týždne po úplnom obnovení pohyblivosti. Má sa používať iný spôsob antikoncepcie, aby sa zabránilo neželanej gravidite.
Ak sa užívanie Feminegi nepreruší včas, má sa zvážiť antitrombotická liečba.

Pozitívna rodinná anamnéza (akýkoľvek výskyt venóznej tromboembólie u súrodenca alebo rodiča, najmä v relatívne skorom veku, napr. do 50 rokov). Ak existuje podozrenie na dedičnú predispozíciu, žena sa má pred rozhodnutím o používaní ktorejkoľvek kombinovanej hormonálnej antikoncepcie poradiť s odborným lekárom.

Iné zdravotné stavy spojené s VTE
Rakovina, systémový lupus erythematosus, hemolyticko-uremický syndróm, chronické zápalové ochorenie čriev (Crohnova choroba alebo ulcerózna kolitída) a kosáčikovitá anémia
Zvyšujúci sa vek Najmä nad 35 rokov

Neexistuje žiadna zhoda ohľadom možnej úlohy kŕčových žíl a povrchovej tromboflebitídy pri vzniku alebo progresii venóznej trombózy.

Musí sa zvážiť zvýšené riziko vzniku tromboembólie počas gravidity a najmä počas 6-týždňového obdobia šestonedelia (informácie o „Fertilite, gravidite a laktácii“, pozri časť 4.6).

Príznaky VTE (trombóza hlbokých žíl a pľúcna embólia)

Žena má byť poučená, aby v prípade príznakov vyhľadala okamžitú lekársku pomoc a informovala zdravotníckeho pracovníka, že používa kombinovanú hormonálnu antikoncepciu.

Príznaky trombózy hlbokých žíl (DVT) môžu zahŕňať:
– jednostranný opuch nohy a/alebo chodidla alebo pozdĺž žily v nohe,
– bolesť alebo citlivosť v nohe, ktorú možno pociťovať iba v stoji alebo pri chôdzi,
– zvýšené teplo v postihnutej nohe, sčervenanie alebo zmena sfarbenia pokožky na nohe.

Príznaky pľúcnej embólie (PE) môžu zahŕňať:
– náhly nástup nevysvetliteľnej dýchavičnosti alebo rýchleho dýchania,
– náhly kašeľ, ktorý môže súvisieť s hemoptýzou,
– ostrú bolesť v hrudníku,
– závažný pocit točenia hlavy alebo závrat,
– rýchly alebo nepravidelný srdcový rytmus.

Niektoré z týchto príznakov (napríklad „dýchavičnosť“, „kašeľ“) sú nešpecifické a môžu byť nesprávne interpretované ako častejšie alebo menej závažné udalosti (napríklad infekcie dýchacích ciest).
Medzi ďalšie prejavy vaskulárnej oklúzie môžu patriť: náhla bolesť, opuch a mierne zmodranie niektorej končatiny.

Ak dôjde k oklúzii v oku, medzi symptómy môžu patriť bezbolestné rozmazané videnie, ktoré môže postupne prechádzať až do straty zraku. Niekedy môže dôjsť k strate zraku takmer okamžite.

Riziko vzniku arteriálnej tromboembólie (ATE)

Epidemiologické štúdie spájajú používanie kombinovanej hormonálnej antikoncepcie so zvýšeným rizikom vzniku arteriálnej tromboembólie (infarkt myokardu) alebo cievnej mozgovej udalosti (napr. prechodný ischemický záchvat, cievna mozgová príhoda). Arteriálne tromboembolické udalosti sa môžu končiť smrťou.

Rizikové faktory pre vznik ATE

Riziko vzniku arteriálnych tromboembolických komplikácií alebo cerebrovaskulárnej udalosti u používateliek kombinovanej hormonálnej antikoncepcie sa zvyšuje u žien s rizikovými faktormi (pozri tabuľku). Feminegi je kontraindikovaný, ak má žena jeden závažný alebo viacero rizikových faktorov vzniku ATE, ktoré ju vystavujú vysokému riziku vzniku arteriálnej trombózy (pozri časť 4.3). Ak má žena viac než jeden rizikový

faktor, zvýšenie rizika môže byť väčšie než súčet jednotlivých faktorov - v takomto prípade sa má zvážiť jej celkové riziko. Ak sa pomer prínosov a rizík považuje za negatívny, kombinovaná hormonálna antikoncepcia sa nemá predpisovať (pozri časť 4.3).

Tabuľka: Rizikové faktory vzniku ATE
Rizikový faktor Komentár
Zvyšujúci sa vek Najmä nad 35 rokov
Fajčenie Ženám sa má odporučiť, aby nefajčili, ak chcú používať kombinovanú hormonálnu antikoncepciu. Ženám vo veku nad 35 rokov, ktoré pokračujú vo fajčení, sa má dôrazne odporučiť, aby používali iný spôsob antikoncepcie.
Hypertenzia
Obezita (index telesnej hmotnosti nad 30 kg/m²).
Riziko sa výrazne zvyšuje so zvyšovaním BMI.
To je dôležité najmä u žien s ďalšími rizikovými faktormi.
Pozitívna rodinná anamnéza (akýkoľvek výskyt arteriálnej tromboembólie u súrodenca alebo rodiča, najmä v relatívne mladom veku, napr. do 50 rokov). Ak existuje podozrenie na dedičnú predispozíciu, ženu musí pred rozhodnutím o používaní ľubovoľnej kombinovanej hormonálnej antikoncepcie vyšetriť odborný lekár.
Migréna Zvýšenie frekvencie alebo závažnosti migrény v priebehu používania kombinovanej hormonálnej antikoncepcie (čo môžu byť skoré príznaky cievnej mozgovej príhody) môže byť dôvodom na okamžité prerušenie používania lieku.
Ďalšie zdravotné stavy spojené s nežiaducimi vaskulárnymi udalosťami. Diabetes mellitus, hyperhomocysteinémia, ochorenie srdcových chlopní a atriálna fibrilácia, dyslipoproteinémia a systémový lupus erythematosus.

Príznaky ATE
V prípade príznakov sa má žene odporučiť, aby bezodkladne vyhľadala lekársku pomoc a informovala zdravotníckeho pracovníka, že používa kombinovanú hormonálnu antikoncepciu.

Príznaky cievnej mozgovej príhody môžu zahŕňať:
– náhla strata citlivosti alebo slabosť tváre, ruky alebo nohy, najmä na jednej strane tela,
– náhle problémy s chôdzou, závrat, strata rovnováhy alebo koordinácie,
– náhla zmätenosť, problémy s rečou alebo jej porozumením,
– náhle problémy so zrakom u jedného alebo oboch očí,
– náhla, závažná alebo dlhodobá bolesť hlavy bez známej príčiny,
– strata vedomia alebo mdloba so záchvatom alebo bez neho.
Dočasné príznaky naznačujú, že udalosťou je prechodný ischemický záchvat (TIA).

Príznaky infarktu myokardu (MI) môžu zahŕňať:
– bolesť, nepohodlie, tlak, ťažoba, pocit stláčania alebo plnosti v hrudi, ruke alebo pod hrudnou kosťou,
– nepohodlie vyžarujúce do chrbta, čeľuste, hrdla, ruky, žalúdka,
– pocit plnosti, zažívacích problémov alebo dusenia sa,
– potenie, nevoľnosť, vracanie alebo závrat,
– extrémna slabosť, úzkosť alebo dýchavičnosť,
– rýchly alebo nepravidelný srdcový rytmus.

• Nádory

V niektorých epidemiologických štúdiách bolo hlásené zvýšené riziko rakoviny krčka maternice u žien, ktoré dlhodobo (> 5 rokov) užívali COC. Pretrváva však rozdielnosť názorov na to, do akej miery sa dajú tieto nálezy pripísať následkom sexuálneho správania a iným faktorom, ako je napríklad ľudský papilomavírus (human papilloma virus, HPV).

Metaanalýza 54 epidemiologických štúdií uvádza, že sa mierne zvýšilo relatívne riziko (RR = 1,24) diagnostikovania rakoviny prsníka u žien počas užívania COC. Zvýšené riziko postupne klesá v priebehu 10 rokov po ukončení užívania COC. Pretože výskyt rakoviny prsníka je u žien do 40 rokov zriedkavý, zvýšený počet prípadov diagnostikovanej rakoviny prsníka u žien, ktoré užívajú alebo užívali COC, je v pomere k celkovému riziku rakoviny prsníka malý. Kauzalitu tieto štúdie nedokazujú. Pozorované zvýšenie rizika môže byť zapríčinené skoršou diagnózou rakoviny prsníka u žien užívajúcich COC, biologickými účinkami COC alebo ich kombináciou. Rakovina prsníka diagnostikovaná u žien, ktoré v minulosti užívali COC, býva klinicky menej rozvinutá ako u žien, ktoré COC neužívali nikdy.

V zriedkavých prípadoch sa u žien užívajúcich COC vyskytli benígne nádory pečene a ešte zriedkavejšie malígne nádory pečene. V ojedinelých prípadoch viedli tieto nádory k život ohrozujúcemu intraabdominálnemu krvácaniu. V prípade výskytu závažných abdominálnych bolestí, zväčšenia pečene alebo prejavov intraabdominálneho krvácania u žien užívajúcich COC sa má v diferenciálnej diagnostike uvažovať o nádore pečene.

Pri použití vyššie dávkovaných COC (50 µg etinylestradiolu) sa znižuje riziko rakoviny endometria a vaječníkov. Zostáva potvrdiť, či sa to vzťahuje aj na nižšie dávkované COC.

• Ostatné stavy

Gestagénová zložka Feminegi je antagonistom aldosterónu s draslík šetriacimi vlastnosťami. Vo väčšine prípadov sa nepredpokladá zvýšenie hladín draslíka. V klinickej štúdii sa však mierne, ale nevýznamne zvýšili hladiny draslíka v sére u niektorých pacientok s miernym alebo stredne závažným poškodením obličiek, ktoré počas užívania drospirenónu užívali súbežne lieky šetriace draslík. U pacientok s obličkovou nedostatočnosťou a hodnotami sérového draslíka pred liečbou blížiacimi sa k hornej hranici referenčného rozpätia, a najmä pri súbežnom užívaní liekov šetriacich draslík sa preto počas prvého liečebného cyklu odporúča sledovať sérové hodnoty draslíka. Pozri tiež časť 4.5.

U žien s hypertriglyceridémiou alebo u žien, ktoré majú toto ochorenie v rodinnej anamnéze, sa v priebehu užívania COC môže zvýšiť riziko pankreatitídy.

Aj keď sa u mnohých žien užívajúcich COC zaznamenalo malé zvýšenie krvného tlaku, klinicky významný vzostup je zriedkavý. Okamžité vysadenie COC je oprávnené iba v týchto zriedkavých prípadoch. Ak sa COC užíva v prípade existujúcej hypertenzie a konštantne zvýšené hodnoty krvného tlaku alebo signifikantne zvýšený krvný tlak neodpovedajú adekvátne v priebehu užívania COC na antihypertenznú liečbu, COC sa musí vysadiť. Ak sa to uzná za vhodné, užívanie COC je možné obnoviť, ak je možné dosiahnuť normotenzné hodnoty krvného tlaku antihypertenznou liečbou.

V súvislosti s graviditou aj užívaním COC sa hlásil výskyt alebo zhoršenie nasledujúcich stavov, ale potvrdenie súvislosti s užívaním COC je nepreukázané: žltačka a/alebo svrbenie súvisiace s cholestázou, žlčové kamene, porfýria, systémový lupus erythematosus, hemolyticko-uremický syndróm, Sydenhamova chorea, herpes gestationis, strata sluchu spôsobená otosklerózou.

U žien s hereditárnym angioedémom môžu exogénne estrogény vyvolať alebo zhoršiť jeho symptómy.

Pri akútnych alebo chronických poruchách pečeňovej funkcie môže byť nevyhnutné, aby sa užívanie COC prerušilo dovtedy, kým sa markery pečeňových funkcií vrátia na normálne hodnoty. Recidíva cholestatickej žltačky a/alebo svrbenia spojeného s cholestázou, ktoré sa predtým objavili v gravidite alebo počas predchádzajúceho užívania pohlavných steroidov, si vyžadujú prerušenie užívania COC.

Napriek tomu, že COC môže mať vplyv na periférnu rezistenciu na inzulín a na glukózovú toleranciu, neexistuje dôkaz o tom, že je potrebné meniť terapeutický režim u žien s diabetes mellitus užívajúcich nízkodávkové COC (s obsahom etinylestradiolu < 0,05 mg). Ženy s diabetes mellitus musia však byť starostlivo sledované, najmä na začiatku užívania COC.

Počas užívania COC sa hlásilo zhoršenie endogénnej depresie, epilepsie, Crohnovej choroby a ulceróznej kolitídy.

Depresívna nálada a depresia sú známe nežiaduce účinky, ktoré sa vyskytujú pri používaní hormonálnej antikoncepcie (pozri časť 4.8). Depresia môže byť závažná a je všeobecne známym rizikovým faktorom pre samovražedné správanie a samovraždu. Ženám je potrebné odporučiť, aby v prípade výskytu zmien nálady a príznakov depresie kontaktovali svojho lekára, vrátane prípadov, kedy sa tieto príznaky objavia krátko po začatí liečby.

Niekedy sa môže objaviť chloazma a to najmä u žien, ktoré majú v anamnéze chloasmu gravidarum. Ženy so sklonom ku chloazme sa majú počas užívania COC vyhýbať expozícii slnečnému alebo ultrafialovému žiareniu.

Každá tableta tohto lieku obsahuje 44 mg laktózy. Pacientky so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Zvýšenie hladín ALT
V priebehu klinických skúšaní u pacientov liečených na infekciu vírusom hepatitídy C (hepatitis C virus infections, HCV) liekmi obsahujúcimi ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir s ribavirínom alebo bez neho sa vyskytli zvýšenia hladín transaminázy (ALT) na viac ako 5-násobok hornej hranice normálnych hodnôt (upper limit of normal, ULN) signifikantne častejšie u žien používajúcich lieky s obsahom etinylestradiolu ako je kombinovaná hormonálna antikoncepcia (CHC) (pozri časti 4.3 a 4.5).

Lekárske vyšetrenia/konzultácie

Pred začatím užívania alebo opätovným nasadením Feminegi sa má vyšetriť kompletná zdravotná anamnéza (vrátane rodinnej anamnézy) a musí sa vylúčiť gravidita. Má sa zmerať krvný tlak a vykonať zdravotná prehliadka na základe kontraindikácií (pozri časť 4.3) a upozornení (pozri časť 4.4). Je dôležité ženu upozorniť na informácie o venóznej a arteriálnej trombóze vrátane rizika užívania Feminegi v porovnaní s inou kombinovanou hormonálnou antikoncepciou, o príznakoch VTE a ATE, o známych rizikových faktoroch a o tom, čo robiť v prípade podozrenia na trombózu.
Žena má byť poučená, aby si pozorne prečítala písomnú informáciu pre používateľku a dodržiavala odporúčania uvedené v nej.
Frekvencia a druh vyšetrení sa majú robiť na základe stanovených postupov a majú sa prispôsobiť individuálnym potrebám ženy.

Ženy majú byť upozornené, že hormonálna antikoncepcia nechráni pred infekciami vírusom HIV (AIDS) ani inými ochoreniami prenášanými pohlavným stykom.

Znížená účinnosť

Účinnosť COC sa môže znížiť napríklad v prípade vynechania tabliet (pozri časť 4.2), gastrointestinálnych ťažkostí (pozri časť 4.2) alebo súbežného užívania ďalších liekov (pozri časť 4.5).

Zníženie kontroly cyklu

Pri užívaní ktorejkoľvek COC sa môže objaviť nepravidelné krvácanie (špinenie alebo medzimenštruačné krvácanie), a to predovšetkým počas prvých mesiacov užívania. Z tohto dôvodu má posúdenie nepravidelného krvácania zmysel až po adaptačnom intervale približne troch cyklov.

Ak nepravidelné krvácanie pretrváva alebo sa objaví po predchádzajúcom období pravidelných cyklov, majú sa zvážiť nehormonálne príčiny a sú indikované zodpovedajúce diagnostické kroky na vylúčenie malignity alebo gravidity. Môžu zahŕňať aj kyretáž.

U niektorých žien nemusí dôjsť počas intervalu bez užívania tabliet ku krvácaniu z vysadenia. Ak sa COC užíva podľa pokynov opísaných v časti 4.2, je nepravdepodobné, že je žena gravidná. Ak sa však pred prvým vynechaným krvácaním z vysadenia COC neužívala podľa týchto pokynov alebo ak nedošlo ku krvácaniu z vysadenia dva razy, musí sa pred ďalším užívaním COC vylúčiť gravidita.

4.5 Liekové a iné interakcie

Poznámka: V záujme zistenia potenciálnych interakcií si treba preštudovať odborné informácie súbežne užívaných liekov.

• Účinky ďalších liekov na Feminegi

Interakcie sa môžu vyskytnúť s liekmi, ktoré indukujú mikrozomálne enzýmy, čo môže viesť k zvýšenému klírensu pohlavných hormónov a spôsobiť medzimenštruačné krvácanie a/alebo zlyhanie antikoncepcie.

Manažment
Indukcia enzýmov sa môže pozorovať už po niekoľkých dňoch liečby. Maximálna indukcia enzýmov je zvyčajne dosiahnutá do niekoľkých týždňov. Počas približne 4 týždňov od ukončenia liečby liekom môže enzýmová indukcia pretrvávať.

Krátkodobá liečba
Ženy užívajúce lieky indukujúce enzýmy majú dočasne okrem COC používať navyše bariérovú alebo inú metódu antikoncepčnej ochrany. Bariérová metóda sa musí

používať počas celého obdobia súbežnej liečby a počas 28 dní od jej ukončenia.
Ak súbežné podávanie lieku trvá aj po využívaní tabliet z blistrového balenia COC, užívanie z ďalšieho balenia COC sa má začať bez zvyčajného intervalu bez užívania tabliet.

Dlhodobá liečba
Ženám dlhodobo užívajúcim liečivá indukujúce pečeňové enzýmy sa odporúča iná, spoľahlivá nehormonálna metóda antikoncepcie.

V literatúre boli opísané nasledovné interakcie.

Látky, ktoré zvyšujú klírens kombinovanej perorálnej antikoncepcie (účinnosť COC znížená indukciou enzýmov) napr.:
Barbituráty, bosentan, karbamazepín, fenytoín, primidón, rifampicín a liečivá určené na liečbu HIV ritonavir, nevirapín a efavirenz, a pravdepodobne aj felbamát, griseofulvín, oxkarbazepín, topiramát a produkty obsahujúce rastlinný prípravok ľubovník bodkovaný (Hypericum perforatum).

Látky s premenlivým vplyvom na klírens kombinovanej perorálnej antikoncepcie
Mnoho kombinácii inhibítorov HIV proteáz a nenukleozidových inhibítorov reverznej transkriptázy, vrátane kombinácií s HCV inhibítormi, môže v prípade súbežného podávania s COC zvyšovať alebo znižovať plazmatické koncentrácie estrogénu alebo gestagénov. Celkový účinok týchto zmien môže byť v niektorých prípadoch klinicky významný.

Z toho dôvodu je nevyhnutné oboznámiť sa s preskripčnými informáciami súbežne podávaného HIV/HCV lieku, aby sa identifikovali možné interakcie a akékoľvek súvisiace odporúčania. V prípade akýchkoľvek pochybností má žena liečená inhibítormi proteáz alebo nenukleozidovými inhibítormi reverznej transkriptázy používať dodatočnú bariérovú metódu antikoncepčnej ochrany.

Látky, ktoré znižujú klírens COC (inhibítory enzýmov):
Klinický význam možných interakcií s inhibítormi enzýmov zostáva neznámy.
Silné inhibítory CYP3A4 môžu v prípade súbežného podávania s COC zvyšovať plazmatické koncentrácie estrogénu alebo gestagénu, alebo oboch.
V štúdii s opakovaným podávaním kombinácie liečiv drospirenón (3 mg/deň)/etinylestradiol (0,02 mg/deň), súbežné podávanie silného CYP3A4 inhibítora ketokonazolu po dobu 10 dní zvýšilo AUC(0-24h) drospirenónu 2,7-násobne a etinylestradiolu 1,4-násobne.
Preukázalo sa, že súbežné užívanie etorikoxibu v dávkach 60 až 120 mg/deň a kombinovanej hormonálnej antikoncepcie obsahujúcej 0,035 mg etinylestradiolu zvyšuje plazmatickú koncentráciu etinylestradiolu 1,4-až 1,6-násobne v uvedenom

poradí.

• Účinky Feminegi na iné lieky

Perorálna antikoncepcia môže ovplyvňovať metabolizmus niektorých iných liečiv. Ich koncentrácie v plazme a tkanivách môže teda buď zvyšovať (napr. cyklosporín) alebo znižovať (napr. lamotrigín).

Vychádzajúc zo štúdií in vivo interakcií s dobrovoľníčkami užívajúcimi omeprazol, simvastatín alebo midazolam ako označené substráty, klinicky relevantná interakcia drospirenónu v dávkach 3 mg s metabolizmom iných liečiv sprostredkovaným cytochrómom P450, nie je pravdepodobná.

Klinické údaje naznačujú inhibíciu klírensu substrátov CYP1A2 etinylestradiolom, ktorá spôsobuje slabý (napr. teofylín) alebo stredný (napr. tizanidín) nárast ich plazmatickej koncentrácie.

• Farmakodynamické interakcie

Súbežné užívanie s liekmi obsahujúcimi ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir s ribavirínom alebo bez neho môže zvýšiť riziko zvýšenia hladín ALT (pozri časti 4.3 a 4.4).
Preto musia pacientky, ktoré užívajú Feminegi prejsť na alternatívnu metódu antikoncepcie (napríklad na antikoncepciu obsahujúcu výlučne progestagén alebo musia využívať nehormonálne metódy) ešte pred začiatkom liečby týmto kombinovaným režimom liekov. Feminegi je možné začať opäť užívať 2 týždne po ukončení liečby týmto kombinovaným režimom liekov.

U pacientok, ktoré nemajú obličkovú nedostatočnosť, súbežné užívanie drospirenónu a inhibítorov ACE alebo nesteroidných antiflogistík (NSAID) nepreukázalo signifikantný vplyv na hladinu draslíka v sére. Súbežné užívanie Feminegi a antagonistov aldosterónu alebo diuretík šetriacich draslík sa však neskúmalo. V tomto prípade sa má koncentrácia draslíka v sére stanoviť počas prvého liečebného cyklu. Pozri tiež časť 4.4.

• Iné druhy interakcií

• Laboratórne vyšetrenia

Užívanie antikoncepčných steroidov môže ovplyvniť výsledky niektorých laboratórnych testov vrátane biochemických parametrov pečeňových, tyreoidálnych, adrenálnych a obličkových funkcií, plazmatických koncentrácií (transportných) proteínov, napr. globulínu viažuceho kortikosteroidy a lipidových/lipoproteínových frakcií, parametrov metabolizmu sacharidov a parametrov koagulácie a fibrinolýzy. Zmeny však zvyčajne

zostávajú v rozmedzí normálnych laboratórnych hodnôt. Drospirenón svojím miernym antimineralokortikoidným pôsobením zapríčiňuje zvýšenie aktivity renínu v plazme a aldosterónu v plazme.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Feminegi nie je indikovaný počas gravidity.

Ak v priebehu užívania Feminegi žena otehotnie, antikoncepcia sa má okamžite vysadiť. Rozsiahle epidemiologické štúdie neodhalili zvýšené riziko vrodených chýb u detí narodených ženám, ktoré užívali COC pred otehotnením, ani teratogénny vplyv v prípade, že COC bola nedopatrením užívaná počas gravidity.

Štúdie na zvieratách preukázali nežiaduce účinky počas gravidity a laktácie (pozri časť 5.3). Nežiaduce účinky v dôsledku hormonálnej aktivity liečiv sa na základe výsledkov týchto štúdií na zvieratách nedajú vylúčiť. Celkové skúsenosti s použitím COC počas gravidity však neposkytujú dôkazy o konkrétnom nežiaducom pôsobení na ľudí.

Dostupné údaje ohľadom užívania Feminegi počas gravidity sú príliš obmedzené na vyvodenie záverov, týkajúcich sa negatívneho pôsobenia Feminegi na graviditu, na zdravie plodu alebo novorodenca. V súčasnosti nie sú dostupné žiadne významné epidemiologické údaje.

Pri opätovnom začatí užívania Feminegi treba vziať do úvahy zvýšené riziko VTE v období po pôrode. (pozri časti 4.2 a 4.4).

Dojčenie

COC môže ovplyvniť dojčenie, pretože môže znižovať množstvo a meniť zloženie materského mlieka. Z tohto dôvodu sa užívanie COC vo všeobecnosti nemá odporúčať, až kým matka úplne neprestane dieťa dojčiť. V priebehu užívania COC sa do materského mlieka môžu vylučovať malé množstvá antikoncepčných steroidov a/alebo ich metabolitov. Tieto množstvá môžu mať vplyv na dieťa.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. U žien užívajúcich COC sa nepozorovali žiadne vplyvy na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Závažné nežiaduce účinky u používateliek COC, pozri časť 4.4.

V priebehu užívania drospirenónu 3 mg/etinylestradiolu 0,02 mg sa hlásili nasledovné nežiaduce reakcie:

V nižšie uvedenej tabuľke sú hlásené nežiaduce reakcie zoradené podľa tried orgánových systémov MedDRA (MedDRA system organ classes, MedDRA SOCs). Frekvencie výskytu vychádzajú z údajov z klinických skúšaní.

Trieda orgánových systémov Frekvencia výskytu nežiaducich reakcií
časté

≥1/100 až <1/10 menej časté

≥1/1 000 až <1/100 zriedkavé

≥1/10 000 až <1/1 000
Infekcie a nákazy
kandidóza
Herpes simplex
Poruchy imunitného systému alergická reakcia astma
Poruchy metabolizmu avýživy
zvýšená chuť do jedla

Psychické poruchy emocionálna labilita depresia
nervozita
poruchy spánku
Poruchy nervového systému bolesť hlavy parestézia
vertigo
Poruchy oka poruchy videnia
Poruchy ucha a labyrintu hypoakúzia
Poruchy srdca a srdcovej činnosti
extrasystoly
tachykardia
Poruchy ciev
pulmonálna embólia
hypertenzia
hypotenzia
migréna
kŕčové žily venózna tromboembólia (VTE)
arteriálna tromboembólia (ATE)
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína
faryngitída

Poruchy gastrointestinálneho traktu bolesť brucha

nauzea
vracanie
gastroenteritída
hnačka
zápcha
gastrointestinálna porucha
Poruchy kože a podkožného tkaniva akné angioedém
alopécia
ekzém
pruritus
vyrážka
suchá koža
seborea
poruchy kože nodózny erytém
multiformný erytém
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva
bolesť šije
bolesť končatín
svalové kŕče
Poruchy obličiek a močových ciest cystitída
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov bolesť prsníkov
zväčšenie prsníkov
citlivosť prsníkov
dysmenorea
metrorágia neoplazmy prsníkov
fibrocystické prsníky
galaktorea
ovariálne cysty
návaly horúčavy
menštruačné poruchy
amenorea
menorágia
vaginálna kandidóza
vaginitída
výtok z pohlavných orgánov
vulvovaginálne poruchy
suchosť v pošve
panvová bolesť

podozrivý Papov test
znížené libido
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania
edém
asténia
bolesť
nadmerný smäd
zvýšené potenie
Laboratórne a funkčné vyšetrenia prírastok telesnej hmotnosti úbytok telesnej hmotnosti
Na popis určitej reakcie a jej synoným a súvisiacich stavov je uvedený najvhodnejší pojem podľa terminológie MedDRA.

Popis vybraných nežiaducich reakcií
U žien používajúcich kombinovanú hormonálnu antikoncepciu sa pozorovalo zvýšené riziko vzniku arteriálnych a venóznych trombotických a tromboembolických udalostí vrátane infarktu myokardu, cievnej mozgovej príhody, prechodných ischemických záchvatov, venóznej trombózy a pľúcnej embólie, ktoré sú podrobnejšie uvedené v časti 4.4.

Nasledovné závažné nežiaduce udalosti, ktoré sa hlásili u žien užívajúcich COC, sú analyzované v časti 4.4:
- venózne tromboembolické poruchy;
- arteriálne tromboembolické poruchy;
- hypertenzia;
- nádory pečene;
- výskyt alebo zhoršenie stavov, pri ktorých súvislosť s užívaním COC nie je presvedčivá: Crohnova choroba, ulcerózna kolitída, epilepsia, maternicové myómy, porfýria, systémový lupus erythematosus, herpes gestationis, Sydenhamova chorea, hemolyticko-uremický syndróm, cholestatická žltačka;
- chloazma;
- akútne alebo chronické poruchy funkcie pečene si môžu vyžadovať prerušenie užívania COC, až kým sa markery funkcie pečene nevrátia do normálu;
- u žien s hereditárnym angioedémom môže podávanie exogénnych estrogénov vyvolať alebo zhoršiť jeho symptómy.

U žien, ktoré užívajú COC je veľmi mierne zvýšená frekvencia diagnózy rakoviny prsníka. Pretože výskyt rakoviny prsníka je u žien do 40 rokov zriedkavý, zvýšený počet diagnostikovanej rakoviny prsníka je v pomere k celkovému riziku rakoviny prsníka malý. Kauzalita vzhľadom na užívanie COC nie je známa. Ďalšie informácie, pozri častiach 4.3 a 4.4.

Interakcie
Interakcie perorálnej antikoncepcie s inými liekmi (induktory enzýmov) môžu spôsobiť medzimenštruačné krvácanie a/alebo zlyhanie antikoncepčnej ochrany (pozri časť 4.5).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie
Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

S predávkovaním Feminegi ešte nie sú skúsenosti. Na základe celkových skúseností s kombinovanou perorálnou antikoncepciou sa môžu v prípade predávkovania vyskytnúť tieto príznaky: nauzea, vracanie a krvácanie z vysadenia. Krvácanie z vysadenia sa môže objaviť dokonca aj u dievčat pred ich menarché, ak náhodou užijú liek. Antidotá neexistujú a ďalšia liečba má byť symptomatická.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Hormonálne kontraceptíva na systémové použitie; Gestagény a estrogény, fixné kombinácie, ATC kód: G03AA12

Pearlov index zlyhania metódy: 0,11 (95 % horný dvojstranný interval spoľahlivosti: 0,60).
Celkový Pearlov index (zlyhanie metódy + zlyhanie pacientky): 0,31 (95 % horný dvojstranný interval spoľahlivosti: 0,91).

Antikoncepčný účinok Feminegi je založený na spolupôsobení rôznych faktorov. Za najdôležitejšie z nich sa považujú inhibícia ovulácie a zmeny endometria.

Feminegi je kombinovaná perorálna antikoncepcia obsahujúca etinylestradiol a gestagén drospirenón. V terapeutickom dávkovaní má drospirenón tiež antiandrogénne a mierne antimineralokortikoidné vlastnosti. Nemá estrogénny, glukokortikoidný ani antiglukokortikoidný účinok. Na základe toho je farmakologický profil drospirenónu veľmi podobný prirodzenému hormónu progesterónu.

Z klinických štúdií vyplýva, že mierne antimineralokortikoidné vlastnosti Feminegi vedú k miernemu antimineralokortikoidnému pôsobeniu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Drospirenón

Absorpcia
Drospirenón sa po perorálnom podaní rýchlo a takmer úplne absorbuje. Maximálne koncentrácie liečiva v sére okolo 38 ng/ml sa dosiahnu asi za 1 2 hodiny po jednorazovom užití. Biologická dostupnosť drospirenónu je od 76 do 85 %. Súbežný príjem potravy nemá na biologickú dostupnosť drospirenónu žiadny vplyv.

Distribúcia
Po perorálnom podaní sérové hladiny drospirenónu klesajú s terminálnym polčasom 31 hod. Drospirenón sa viaže na sérový albumín a neviaže sa na globulín viažuci pohlavné hormóny (sex hormone binding globulin, SHBG) ani na globulín viažuci kortikoidy (corticoid binding globulin, CBG). Len 3 5 % z celkovej sérovej koncentrácie liečiva je vo forme voľného steroidu. Zvýšenie SHBG indukované etinylestradiolom neovplyvňuje väzbu drospirenónu na sérové proteíny. Priemerný zdanlivý distribučný objem drospirenónu je 3,7 ± 1,2 l/kg.

Biotransformácia
Drospirenón sa po perorálnom podaní metabolizuje v rozsiahlej miere. Hlavnými metabolitmi v plazme sú kyslá forma drospirenónu, ktorá vzniká otvorením laktónového kruhu a 4,5-dihydrodrospirenón-3-sulfát, tvorený redukciou a následnou sulfatáciou. Drospirenón podlieha tiež oxidačnému metabolizmu katalyzovanému prostredníctvom CYP3A4.

Drospirenón je schopný v in vitro podmienkach slabo až stredne inhibovať enzýmy cytochrómu P450 CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 a CYP3A4.

Eliminácia
Metabolický klírens drospirenónu v sére je 1,5 ± 0,2 ml/min/kg. Drospirenón sa vylučuje v nezmenenej forme len v stopových množstvách. Metabolity drospirenónu sa vylučujú stolicou a močom s vylučovacím koeficientom približne 1,2 až 1,4. Polčas vylúčenia metabolitov močom a stolicou je asi 40 hod.

Rovnovážny stav
V priebehu liečebného cyklu sa maximálna rovnovážna koncentrácia drospirenónu v sére asi 70 ng/ml dosiahne po približne 8 dňoch liečby. V dôsledku pomeru terminálneho polčasu a dávkovacieho intervalu sa hladiny drospirenónu v sére zvýšli približne trojnásobne.

Osobitné skupiny pacientok

Porucha funkcie obličiek
U žien s miernym poškodením obličiek (klírens kreatinínu CLcr 50 80 ml/min) boli sérové koncentrácie drospirenónu v rovnovážnom stave porovnateľné s koncentráciami u žien s normálnou funkciou obličiek. Koncentrácie drospirenónu v sére boli v priemere o 37 % vyššie u žien so stredne závažným poškodením obličiek (CLcr 30 50 ml/min) v porovnaní s hladinami u žien s normálnou funkciou obličiek. Liečba drospirenónom bola dobre tolerovaná aj u žien s miernym a stredne závažným poškodením obličiek. Liečba drospirenónom nepreukázala žiadny klinicky významný vplyv na koncentráciu draslíka v sére.

Poruch funkcie pečene
U dobrovoľníčok so stredne závažným poškodením pečene bol v štúdii s jednorazovou dávkou pozorovaný približne 50 % pokles v perorálnom klírense (CL/F) v porovnaní s dobrovoľníčkami s normálnou funkciou pečene. Pozorované zníženie klírensu drospirenónu u dobrovoľníčok so stredne závažným poškodením pečene nevyústilo do žiadnych zjavných rozdielov koncentrácií sérového draslíka. Zvýšenie koncentrácií sérového draslíka nad hornú hranicu normálneho rozpätia nebolo pozorované dokonca ani u žien s diabetes mellitus a pri súbežnej liečbe spironolaktónom (dva predispozičné faktory hyperkaliémie). To vedie k záveru, že drospirenón je u pacientok s miernym alebo stredne závažným poškodením pečene (Child-Pugh B) dobre tolerovaný.

Etnické skupiny
Neboli pozorované klinicky významné rozdiely vo farmakokinetike drospirenónu alebo etinylestradiolu medzi Japonkami a ženami bielej rasy.

Etinylestradiol

Absorpcia
Perorálne podaný etinylestradiol sa absorbuje rýchlo a úplne. Maximálne plazmatické koncentrácie, približne 33 pg/ml, sa dosiahnu za 1 2 hodiny po jednorazovom perorálnom podaní. Absolútna biologická dostupnosť ako výsledok presystémovej konjugácie a first-pass metabolizmu je približne 60 %. Súbežný prijem potravy znížil biologickú dostupnosť etinylestradiolu u asi 25 % skúmaných osôb, zatiaľ čo u ostatných sa nepozorovala žiadna zmena.

Distribúcia
Sérové koncentrácie etinylestradiolu klesajú v dvoch fázach, terminálna distribučná fáza je charakterizovaná polčasom približne 24 hodín. Etinylestradiol sa vysoko, ale nešpecificky viaže na albumín v sére (približne 98,5 %) a indukuje zvýšenie plazmatických koncentrácií SHBG a CBG (globulínu viažuceho kortikoidy). Zdanlivý distribučný objem je asi 5 l/kg.

Biotransformácia
Etinylestradiol významne podlieha first-pass metabolizmu v stenách čriev a v pečeni. Etinylestradiol sa primárne metabolizuje aromatickou hydroxyláciou, pričom vzniká široká škála hydroxylovaných a metylovaných metabolitov, ktoré sa vyskytujú vo forme voľných metabolitov ako aj glukuronidových a sulfátových konjugátov. Metabolický klírens etinylestradiolu je približne 5 ml/min/kg.

In vitro, etinylestradiol je reverzibilný inhibítor CYP2C19, CYP1A1 a CYP1A2 ako aj inhibítor mechanizmu účinku CYP3A4/5, CYP2C8, a CYP2J2.

Eliminácia
Etinylestradiol sa v nezmenenej forme nevylučuje vo významnom množstve. Metabolity etinylestradiolu sa vylučujú močom a žlčou v pomere 4:6. Polčas vylučovania metabolitov je asi 1 deň.

Rovnovážny stav
Rovnovážny stav sa dosiahne v druhej polovici liečebného cyklu a sérové hladiny etinylestradiolu sa akumulujú 2,0 až 2,3-násobne.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

U laboratórnych zvierat sa účinky drospirenónu a etinylestradiolu obmedzili na tie, ktoré sa spájajú so známym farmakologickým pôsobením. Najmä štúdie reprodukčnej toxicity preukázali u zvierat embryotoxické a fetotoxické účinky, ktoré sú považované za druhovo špecifické. Pri expozíciách prekračujúcich tie, ktoré sú prítomné u používateliek drospirenónu 3 mg/etinylestradiolu 0,02 mg sa pozorovali účinky na pohlavnú diferenciáciu u plodov potkanov, ale nie u opíc.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok
Jadro tablety:
laktóza, monohydrát
kukuričný škrob, predželatinovaný
povidón K-30 (E 1201)
kroskarmelóza, sodná soľ
polysorbát 80 (E 433)
stearan horečnatý (E 470b)
Filmový obal tablety:
polyvinylalkohol

oxid titaničitý (E 171)
makrogol 3350
mastenec (E 553b)
žltý oxid železitý (E 172)
červený oxid železitý (E 172)
čierny oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte pri teplote do 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Priehľadný až mierne nepriehľadný, transparentný PVC/PVDC/Al blister.

Veľkosti balenia:
1 x 21 filmom obalených tabliet
2 x 21 filmom obalených tabliet
3 x 21 filmom obalených tabliet
6 x 21 filmom obalených tabliet
13 x 21 filmom obalených tabliet

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Egis Pharmaceuticals PLC
1106 Budapešť, Keresztúri út 30-38.
Maďarsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

17/0064/14-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 18. februára 2014
Dátum posledného predĺženia registrácie: 11. októbra 2018

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

03/2019

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Feminegi 3 mg/0,02 mg

filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 3 mg drospirenónu a 0,02 mg etinylestradiolu.

Pomocná látka so známym účinkom
laktóza, monohydrát 44 mg

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Ružové, okrúhle filmom obalené tablety s priemerom 5,7 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Perorálna antikoncepcia

Pri rozhodovaní o predpísaní lieku Feminegi sa majú zvážiť aktuálne rizikové faktory u danej ženy, najmä tie, ktoré sú spojené s venóznou tromboembóliou (VTE), a ako je

riziko vzniku VTE pri používaní Feminegi porovnateľné s inou kombinovanou hormonálnou antikoncepciou (Combined Hormonal Contraceptives, CHC) (pozri časti 4.3 a 4.4).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Ako užívať Feminegi

Tablety sa musia užívať každý deň približne v rovnakom čase, podľa potreby s malým množstvom tekutiny, v poradí vyznačenom na blistrovom balení. Počas 21 po sebe nasledujúcich dní sa užíva jedna tableta denne. Každé ďalšie balenie sa začína užívať po sedemdňovom intervale bez užívania tabliet, počas ktorého zvyčajne dôjde ku krvácaniu z vysadenia. Krvácanie sa zvyčajne objaví na 2. – 3. deň po užití poslednej tablety a nemusí skončiť pred začatím užívania tabliet z ďalšieho balenia.

Ako začať s užívaním Feminegi

• Ak sa predtým hormonálna antikoncepcia nepoužívala (v predchádzajúcom mesiaci)

Užívanie tabliet sa musí začať v prvý deň prirodzeného cyklu ženy (t. j. v prvý deň jej menštruačného krvácania).

• Prechod z inej kombinovanej hormonálnej antikoncepcie (kombinovanej perorálnej antikoncepcie (combined oral contraceptive, COC), vaginálneho krúžku alebo transdermálnej náplasti).

Žena má začať užívať Feminegi prednostne v deň, ktorý nasleduje po užití poslednej aktívnej tablety (poslednej tablety obsahujúcej liečivá) jej predchádzajúcej COC, ale najneskôr v deň, ktorý nasleduje po zvyčajnom intervale bez užívania tabliet alebo po intervale užívania placebo tabliet jej predchádzajúcej COC. V prípade používania vaginálneho krúžku alebo transdermálnej náplasti má žena začať užívať Feminegi najlepšie v deň odstránenia, ale najneskôr v deň plánovanej ďalšej aplikácie.

• Prechod z metódy používajúcej len gestagén (tableta obsahujúca iba gestagén, injekcia, implantát) alebo z vnútromaternicového systému uvoľňujúceho gestagén (intrauterine system, IUS).
Z tablety obsahujúcej len gestagén môže žena prejsť na užívanie Feminegi kedykoľvek (z implantátu alebo IUS v deň ich odstránenia, z injekcie v deň, kedy sa má podať ďalšia injekcia), ale v každom z týchto prípadov jej treba odporučiť aj používanie doplnkovej bariérovej metódy počas prvých 7 dní užívania tabliet.

• Užívanie po potrate v prvom trimestri

Žena môže začať užívať tablety okamžite. V tomto prípade nemusí používať ďalšie antikoncepčné prostriedky.

• Užívanie po pôrode alebo potrate v druhom trimestri

Žene treba odporučiť, aby začala COC užívať medzi 21. až 28. dňom po pôrode alebo po potrate v druhom trimestri. Ak začne neskôr, má byť poučená, aby počas prvých 7 dní užívania tabliet používala navyše bariérovú metódu. Ak však už predtým došlo k pohlavnému styku, má sa pred začatím užívania COC vylúčiť tehotenstvo alebo žena musí počkať na prvé menštruačné krvácanie.

Dojčiace ženy, pozri časť 4.6.

Postup pri vynechaní tabliet

Ak sa užitie ktorejkoľvek tablety oneskorí o menej ako 12 hodín, antikoncepčná ochrana nie je znížená. Žena má užiť tabletu hneď, ako si spomenie a ďalšie tablety má užiť vo zvyčajnom čase.

Ak sa užitie ktorejkoľvek tablety oneskorí o viac ako 12 hodín, antikoncepčná ochrana môže byť znížená. Postup pri vynechaní tabliet sa môže riadiť nasledujúcimi dvomi základnými pravidlami:

1. Užívanie tabliet sa nesmie nikdy prerušiť na dlhšie ako 7 dní,
2. Na dosiahnutie dostatočnej supresie osi hypotalamus-hypofýza-ováriá sa vyžaduje nepretržité 7-dňové užívanie tabliet.

V súlade s tým sa v bežnej praxi môžu poskytnúť nasledujúce odporúčania:

• 1. týždeň

Žena má užiť poslednú vynechanú tabletu hneď, ako si spomenie, aj keby to znamenalo užitie dvoch tabliet súčasne. Potom pokračuje v užívaní tabliet vo zvyčajnom čase. Počas nasledujúcich 7 dní je navyše potrebné používať bariérovú metódu, akou je napr. kondóm. Ak došlo v predchádzajúcich 7 dňoch k pohlavnému styku, má sa zvážiť možnosť gravidity. Čím viac tabliet sa vynechalo a čím viac sa vynechané tablety blížia k pravidelnému intervalu bez užívania tabliet, tým vyššie je riziko gravidity.

• 2. týždeň

Žena má užiť poslednú vynechanú tabletu hneď, ako si spomenie, aj keby to znamenalo užitie dvoch tabliet súčasne. Potom pokračuje v užívaní tabliet vo zvyčajnom čase. Ak žena užívala tablety počas 7 dní pred prvou vynechanou tabletou

správne, ďalšie antikoncepčné opatrenia nie sú potrebné. Ak však vynechala viac ako 1 tabletu, má sa jej odporučiť použitie ďalšieho opatrenia počas 7 dní.

• 3. týždeň

Vzhľadom na nastávajúci sedemdňový interval bez užívania tabliet je veľké nebezpečenstvo zníženia spoľahlivosti antikoncepcie. Upravením schémy užívania tabliet možno aj napriek tomu predísť zníženiu antikoncepčnej ochrany. Pri dodržaní niektorého z dvoch nasledujúcich postupov nie je potrebné používať ďalšie antikoncepčné opatrenia za predpokladu, že počas 7 dní pred vynechaním prvej tablety žena užila všetky tablety správne. Ak to tak nie je, žena má postupovať podľa prvej z týchto dvoch možností a počas nasledujúcich 7 dní navyše použiť ďalšie antikoncepčné opatrenia.

1. Žena má užiť poslednú vynechanú tabletu hneď, ako si spomenie, aj keby to znamenalo užitie dvoch tabliet súčasne. Potom pokračuje v užívaní tabliet vo zvyčajnom čase. Užívanie tabliet z nasledujúceho blistra potom musí začať okamžite po využívaní predchádzajúceho, t.j. medzi baleniami nie je žiadna prestávka. Krvácanie z vysadenia sa pravdepodobne nedostaví pred doužívaním všetkých tabliet z druhého balenia, ale počas užívania tabliet môže nastať špinenie alebo medzimenštruačné krvácanie.

2. Žene možno tiež poradiť, aby prerušila užívanie tabliet zo súčasného blistrového balenia. Tým vznikne interval najviac siedmich dní bez užívania tabliet vrátane dní, kedy sa tablety vynechali a nasleduje užívanie tabliet z ďalšieho blistrového balenia.

Ak žena zabudne užiť tablety a následne sa nedostaví krvácanie z vysadenia v prvom normálnom intervale bez užívania tabliet, má sa zvážiť možnosť gravidity.

Odporúčania v prípade gastrointestinálnych porúch

V prípade závažných gastrointestinálnych ťažkostí (napr. vracania alebo hnačky) nemusí byť vstrebávanie úplné a majú sa použiť ďalšie antikoncepčné opatrenia. Ak počas 3 4 hodín po užití tablety dôjde k vracaniu, má sa čo najskôr užiť nová (náhradná) tableta. Ak je to možné, nová tableta sa má užiť do 12 hodín od zvyčajného času užívania tablety. V prípade, že uplynulo viac ako 12 hodín, platí odporúčanie týkajúce sa vynechaných tabliet, uvedené v časti 4.2. „Postup pri vynechaní tabliet“. Ak žena nechce zmeniť zvyčajnú schému užívania tabliet, musí užiť dodatočnú tabletu (tablety) z ďalšieho blistrového balenia.

Ako posunúť krvácanie z vysadenia

Ak si žena želá oddialiť menštruáciu, má pokračovať v užívaní tabliet z ďalšieho blistrového balenia Feminegi bez prestávky. Oddialiť menštruáciu je možné na tak dlhý čas, ako si žena želá, až do využívania tabliet z druhého balenia. Počas tohto obdobia odďaľovania menštruácie sa u ženy môže objaviť medzimenštruačné krvácanie alebo špinenie. Po zvyčajnom sedemdňovom intervale bez užívania tabliet sa potom obnoví pravidelné užívanie Feminegi.

Ak si žena želá presunúť menštruáciu na iný deň v týždni, než na aký je zvyknutá v doterajšej schéme užívania, možno jej odporučiť, aby skrátila interval bez užívania tabliet o toľko dní, o koľko si praje. Čím kratší bude tento interval, tým väčšie je riziko, že nedôjde ku krvácaniu z vysadenia a že počas užívania tabliet z nasledujúceho balenia sa vyskytne medzimenštruačné krvácanie a špinenie (podobne ako pri oddialení menštruácie).

Spôsob podávania
Perorálne použitie.

4.3 Kontraindikácie

Kombinovaná hormonálna antikoncepcia (Combined hormonal contraceptives, CHC) sa nemá užívať v nasledujúcich podmienkach. Ak sa niektorý z týchto stavov objaví prvý raz v priebehu užívania CHC, užívanie sa má okamžite ukončiť.

• Prítomnosť alebo riziko vzniku venóznej tromboembólie (VTE)
○ Venózna tromboembólia - prítomná VTE (liečená antikoagulanciami) alebo v anamnéze (napr. trombóza hlbokých žíl [DVT] alebo pľúcna embólia [PE]).
○ Známa dedičná alebo získaná predispozícia na vznik venóznej tromboembólie, ako napríklad rezistencia voči APC (vrátane faktora V Leiden), deficiencia antitrombínu-III, deficiencia proteínu C, deficiencia proteínu S.
○ Závažný chirurgický zákrok s dlhodobou imobilizáciou (pozri časť 4.4).
○ Vysoké riziko vzniku venóznej tromboembólie z dôvodu prítomnosti viacerých rizikových faktorov (pozri časť 4.4).
• Prítomnosť alebo riziko vzniku arteriálnej tromboembólie (ATE)
○ Arteriálna tromboembólia - prítomná arteriálna tromboembólia, arteriálna tromboembólia v anamnéze (napríklad infarkt myokardu) alebo stav, ktorý je jej skorým príznakom (napríklad angina pectoris).
○ Cievne mozgové ochorenie - prítomná cievna mozgová príhoda, cievna mozgová príhoda v anamnéze alebo stav, ktorý je jej skorým príznakom (napríklad prechodný ischemický záchvat, TIA).
○ Známa vrodená alebo získaná predispozícia na vznik arteriálnej tromboembólie, ako napríklad hyperhomocysteinémia a antifosfolipidové protilátky (antikardiolipínové

protilátky, lupusové antikoagulans).
○ Migréna s ložiskovými neurologickými symptómami v anamnéze.
○ Vysoké riziko vzniku arteriálnej tromboembólie z dôvodu viacerých rizikových faktorov (pozri časť 4.4) alebo prítomnosti jedného závažného rizikového faktora, ako napríklad:
• diabetes mellitus s cievnymi symptómami,
• závažná hypertenzia,
• závažná dyslipoproteinémia.
• Závažné ochorenie pečene, prítomné alebo v anamnéze, až do návratu pečeňových funkcií na normálne hodnoty
• Závažná obličková nedostatočnosť alebo akútne zlyhávanie obličiek
• Nádory pečene, prítomné alebo v anamnéze (benígne alebo malígne)
• Diagnostikované malignity závislé od pohlavných steroidov alebo podozrenie na ne (napr. pohlavných orgánov alebo prsníka)
• Vaginálne krvácanie s nediagnostikovanou príčinou
• Precitlivenosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1
• Súbežné užívanie Feminegi s liekmi obsahujúcimi ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir je kontraindikované (pozri časti 4.4 a 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Upozornenia

Ak je prítomný ktorýkoľvek zo stavov alebo rizikových faktorov uvedených nižšie, vhodnosť užívania Feminegi sa má s danou ženou prekonzultovať. Ženu treba upozorniť, že ak dôjde k zhoršeniu alebo prvému prejavu ktoréhokoľvek z týchto stavov alebo rizikových faktorov, má sa obrátiť na svojho lekára, ktorý určí, či má ukončiť užívanie Feminegi.

V prípade suspektnej alebo potvrdenej VTE alebo ATE, sa má užívanie kombinovanej hormonálnej antikoncepcie ukončiť. Ak sa začne s antikoagulačnou liečbou, má sa začať s adekvátnou alternatívnou antikoncepciou kvôli teratogenite antikoagulačnej liečby (kumaríny).

• Poruchy cirkulácie

Riziko vzniku venóznej tromboembólie (VTE)

Používanie ktorejkoľvek kombinovanej hormonálnej antikoncepcie (CHC) zvyšuje riziko vzniku venóznej tromboembólie (VTE) v porovnaní s jej nepoužívaním. Lieky, ktoré obsahujú levonorgestrel, norgestimát alebo noretisterón, sú spojené s najnižším rizikom vzniku VTE. Iné lieky, ako je Feminegi, môžu mať toto riziko až dvojnásobne

vyššie. Rozhodnutie používať ktorýkoľvek iný liek, ako liek s najnižším rizikom vzniku VTE, sa má urobiť len po konzultácii s danou ženou, aby sa zaručilo, že rozumie riziku vzniku VTE pri používaní Feminegi, tomu, ako jej aktuálne rizikové faktory ovplyvňujú toto riziko, a že riziko vzniku VTE je najvyššie v prvom roku používania CHC. Sú taktiež aj určité dôkazy o tom, že sa toto riziko zvyšuje pri opätovnom začatí používania kombinovanej hormonálnej antikoncepcie po prerušení používania trvajúcom 4 týždne alebo dlhšie.

U približne 2 z 10 000 žien, ktoré nepoužívajú kombinovanú hormonálnu antikoncepciu a nie sú gravidné, vznikne VTE v priebehu jedného roka. Avšak u každej jednej ženy môže byť toto riziko oveľa vyššie v závislosti od prítomných rizikových faktorov (pozri nižšie).
Odhaduje sa1, že VTE sa vyskytne v priebehu jedného roka u 9 až 12 žien z 10 000 žien, ktoré používajú kombinovanú hormonálnu antikoncepciu obsahujúcu drospirenón, v porovnaní s približne 62 ženami, ktoré používajú kombinovanú hormonálnu antikoncepciu obsahujúcu levonorgestrel.
V oboch prípadoch je počet výskytov VTE za rok nižší ako počet očakávaný u žien počas gravidity alebo v období po pôrode.
VTE sa môže v 1 až 2 % prípadov skončiť smrťou.

1 Tieto incidencie boli odhadnuté zo všetkých dát z epidemiologických štúdií, použitím relatívnych rizík pre rôzne lieky v porovnaní s kombinovanou hormonálnou antikoncepciou obsahujúcou levonorgestrel.
2 Stredný bod rozpätia 5-7 (prípadov) na 10 000 ženských rokov (ŽR), založený na relatívnom riziku kombinovanej hormonálnej antikoncepcie (CHC) obsahujúcej levonorgestrel oproti 2,3 až 3,6 u neužívateliek.

Počet prípadov VTE na 10 000 žien v priebehu jedného roka

U používateliek kombinovanej hormonálnej antikoncepcie bol mimoriadne zriedkavo hlásený výskyt trombózy v iných krvných cievach, napr. v pečeňových, mezenterických, obličkových alebo sietnicových žilách a tepnách.

Rizikové faktory vzniku VTE
Riziko vzniku venóznych tromboembolických komplikácií u používateliek kombinovanej hormonálnej antikoncepcie sa môže značne zvýšiť v prípade ženy s ďalšími rizikovými faktormi, najmä ak má viacero rizikových faktorov (pozri tabuľku).
Feminegi je kontraindikovaný, ak má žena viacero rizikových faktorov, ktoré ju vystavujú vysokému riziku vzniku venóznej trombózy (pozri časť 4.3). Ak má žena viac ako jeden rizikový faktor, zvýšenie rizika môže byť väčšie než súčet jednotlivých

faktorov - v takomto prípade sa má zvážiť jej celkové riziko výskytu VTE. Ak sa pomer prínosov a rizík považuje za negatívny, kombinovaná hormonálna antikoncepcia sa nemá predpisovať (pozri časť 4.3).

Tabuľka: Rizikové faktory pre vznik VTE
Rizikový faktor Komentár
Obezita (index telesnej hmotnosti nad 30 kg/m²) Riziko sa výrazne zvyšuje so zvyšovaním BMI.
Obzvlášť dôležité je to zvážiť, ak sú prítomné aj ďalšie rizikové faktory.
Dlhodobá imobilizácia, závažný chirurgický zákrok, akýkoľvek chirurgický zákrok na nohách alebo panve, neurochirurgický zákrok alebo závažný úraz.

Poznámka: dočasná imobilizácia vrátane cestovania leteckou dopravou trvajúcou >4 hodiny môže byť tiež rizikovým faktorom pre vznik VTE, najmä u žien s ďalšími rizikovými faktormi. V týchto prípadoch sa odporúča prerušiť používanie náplasti/tablety/krúžku (v prípade plánovaného chirurgického zákroku najmenej štyri týždne pred zákrokom) a pokračovať v ňom najskôr dva týždne po úplnom obnovení pohyblivosti. Má sa používať iný spôsob antikoncepcie, aby sa zabránilo neželanej gravidite.
Ak sa užívanie Feminegi nepreruší včas, má sa zvážiť antitrombotická liečba.

Pozitívna rodinná anamnéza (akýkoľvek výskyt venóznej tromboembólie u súrodenca alebo rodiča, najmä v relatívne skorom veku, napr. do 50 rokov). Ak existuje podozrenie na dedičnú predispozíciu, žena sa má pred rozhodnutím o používaní ktorejkoľvek kombinovanej hormonálnej antikoncepcie poradiť s odborným lekárom.

Iné zdravotné stavy spojené s VTE
Rakovina, systémový lupus erythematosus, hemolyticko-uremický syndróm, chronické zápalové ochorenie čriev (Crohnova choroba alebo ulcerózna kolitída) a kosáčikovitá anémia
Zvyšujúci sa vek Najmä nad 35 rokov

Neexistuje žiadna zhoda ohľadom možnej úlohy kŕčových žíl a povrchovej tromboflebitídy pri vzniku alebo progresii venóznej trombózy.

Musí sa zvážiť zvýšené riziko vzniku tromboembólie počas gravidity a najmä počas 6-týždňového obdobia šestonedelia (informácie o „Fertilite, gravidite a laktácii“, pozri časť 4.6).

Príznaky VTE (trombóza hlbokých žíl a pľúcna embólia)

Žena má byť poučená, aby v prípade príznakov vyhľadala okamžitú lekársku pomoc a informovala zdravotníckeho pracovníka, že používa kombinovanú hormonálnu antikoncepciu.

Príznaky trombózy hlbokých žíl (DVT) môžu zahŕňať:
– jednostranný opuch nohy a/alebo chodidla alebo pozdĺž žily v nohe,
– bolesť alebo citlivosť v nohe, ktorú možno pociťovať iba v stoji alebo pri chôdzi,
– zvýšené teplo v postihnutej nohe, sčervenanie alebo zmena sfarbenia pokožky na nohe.

Príznaky pľúcnej embólie (PE) môžu zahŕňať:
– náhly nástup nevysvetliteľnej dýchavičnosti alebo rýchleho dýchania,
– náhly kašeľ, ktorý môže súvisieť s hemoptýzou,
– ostrú bolesť v hrudníku,
– závažný pocit točenia hlavy alebo závrat,
– rýchly alebo nepravidelný srdcový rytmus.

Niektoré z týchto príznakov (napríklad „dýchavičnosť“, „kašeľ“) sú nešpecifické a môžu byť nesprávne interpretované ako častejšie alebo menej závažné udalosti (napríklad infekcie dýchacích ciest).
Medzi ďalšie prejavy vaskulárnej oklúzie môžu patriť: náhla bolesť, opuch a mierne zmodranie niektorej končatiny.

Ak dôjde k oklúzii v oku, medzi symptómy môžu patriť bezbolestné rozmazané videnie, ktoré môže postupne prechádzať až do straty zraku. Niekedy môže dôjsť k strate zraku takmer okamžite.

Riziko vzniku arteriálnej tromboembólie (ATE)

Epidemiologické štúdie spájajú používanie kombinovanej hormonálnej antikoncepcie so zvýšeným rizikom vzniku arteriálnej tromboembólie (infarkt myokardu) alebo cievnej mozgovej udalosti (napr. prechodný ischemický záchvat, cievna mozgová príhoda). Arteriálne tromboembolické udalosti sa môžu končiť smrťou.

Rizikové faktory pre vznik ATE

Riziko vzniku arteriálnych tromboembolických komplikácií alebo cerebrovaskulárnej udalosti u používateliek kombinovanej hormonálnej antikoncepcie sa zvyšuje u žien s rizikovými faktormi (pozri tabuľku). Feminegi je kontraindikovaný, ak má žena jeden závažný alebo viacero rizikových faktorov vzniku ATE, ktoré ju vystavujú vysokému riziku vzniku arteriálnej trombózy (pozri časť 4.3). Ak má žena viac než jeden rizikový

faktor, zvýšenie rizika môže byť väčšie než súčet jednotlivých faktorov - v takomto prípade sa má zvážiť jej celkové riziko. Ak sa pomer prínosov a rizík považuje za negatívny, kombinovaná hormonálna antikoncepcia sa nemá predpisovať (pozri časť 4.3).

Tabuľka: Rizikové faktory vzniku ATE
Rizikový faktor Komentár
Zvyšujúci sa vek Najmä nad 35 rokov
Fajčenie Ženám sa má odporučiť, aby nefajčili, ak chcú používať kombinovanú hormonálnu antikoncepciu. Ženám vo veku nad 35 rokov, ktoré pokračujú vo fajčení, sa má dôrazne odporučiť, aby používali iný spôsob antikoncepcie.
Hypertenzia
Obezita (index telesnej hmotnosti nad 30 kg/m²).
Riziko sa výrazne zvyšuje so zvyšovaním BMI.
To je dôležité najmä u žien s ďalšími rizikovými faktormi.
Pozitívna rodinná anamnéza (akýkoľvek výskyt arteriálnej tromboembólie u súrodenca alebo rodiča, najmä v relatívne mladom veku, napr. do 50 rokov). Ak existuje podozrenie na dedičnú predispozíciu, ženu musí pred rozhodnutím o používaní ľubovoľnej kombinovanej hormonálnej antikoncepcie vyšetriť odborný lekár.
Migréna Zvýšenie frekvencie alebo závažnosti migrény v priebehu používania kombinovanej hormonálnej antikoncepcie (čo môžu byť skoré príznaky cievnej mozgovej príhody) môže byť dôvodom na okamžité prerušenie používania lieku.
Ďalšie zdravotné stavy spojené s nežiaducimi vaskulárnymi udalosťami. Diabetes mellitus, hyperhomocysteinémia, ochorenie srdcových chlopní a atriálna fibrilácia, dyslipoproteinémia a systémový lupus erythematosus.

Príznaky ATE
V prípade príznakov sa má žene odporučiť, aby bezodkladne vyhľadala lekársku pomoc a informovala zdravotníckeho pracovníka, že používa kombinovanú hormonálnu antikoncepciu.

Príznaky cievnej mozgovej príhody môžu zahŕňať:
– náhla strata citlivosti alebo slabosť tváre, ruky alebo nohy, najmä na jednej strane tela,
– náhle problémy s chôdzou, závrat, strata rovnováhy alebo koordinácie,
– náhla zmätenosť, problémy s rečou alebo jej porozumením,
– náhle problémy so zrakom u jedného alebo oboch očí,
– náhla, závažná alebo dlhodobá bolesť hlavy bez známej príčiny,
– strata vedomia alebo mdloba so záchvatom alebo bez neho.
Dočasné príznaky naznačujú, že udalosťou je prechodný ischemický záchvat (TIA).

Príznaky infarktu myokardu (MI) môžu zahŕňať:
– bolesť, nepohodlie, tlak, ťažoba, pocit stláčania alebo plnosti v hrudi, ruke alebo pod hrudnou kosťou,
– nepohodlie vyžarujúce do chrbta, čeľuste, hrdla, ruky, žalúdka,
– pocit plnosti, zažívacích problémov alebo dusenia sa,
– potenie, nevoľnosť, vracanie alebo závrat,
– extrémna slabosť, úzkosť alebo dýchavičnosť,
– rýchly alebo nepravidelný srdcový rytmus.

• Nádory

V niektorých epidemiologických štúdiách bolo hlásené zvýšené riziko rakoviny krčka maternice u žien, ktoré dlhodobo (> 5 rokov) užívali COC. Pretrváva však rozdielnosť názorov na to, do akej miery sa dajú tieto nálezy pripísať následkom sexuálneho správania a iným faktorom, ako je napríklad ľudský papilomavírus (human papilloma virus, HPV).

Metaanalýza 54 epidemiologických štúdií uvádza, že sa mierne zvýšilo relatívne riziko (RR = 1,24) diagnostikovania rakoviny prsníka u žien počas užívania COC. Zvýšené riziko postupne klesá v priebehu 10 rokov po ukončení užívania COC. Pretože výskyt rakoviny prsníka je u žien do 40 rokov zriedkavý, zvýšený počet prípadov diagnostikovanej rakoviny prsníka u žien, ktoré užívajú alebo užívali COC, je v pomere k celkovému riziku rakoviny prsníka malý. Kauzalitu tieto štúdie nedokazujú. Pozorované zvýšenie rizika môže byť zapríčinené skoršou diagnózou rakoviny prsníka u žien užívajúcich COC, biologickými účinkami COC alebo ich kombináciou. Rakovina prsníka diagnostikovaná u žien, ktoré v minulosti užívali COC, býva klinicky menej rozvinutá ako u žien, ktoré COC neužívali nikdy.

V zriedkavých prípadoch sa u žien užívajúcich COC vyskytli benígne nádory pečene a ešte zriedkavejšie malígne nádory pečene. V ojedinelých prípadoch viedli tieto nádory k život ohrozujúcemu intraabdominálnemu krvácaniu. V prípade výskytu závažných abdominálnych bolestí, zväčšenia pečene alebo prejavov intraabdominálneho krvácania u žien užívajúcich COC sa má v diferenciálnej diagnostike uvažovať o nádore pečene.

Pri použití vyššie dávkovaných COC (50 µg etinylestradiolu) sa znižuje riziko rakoviny endometria a vaječníkov. Zostáva potvrdiť, či sa to vzťahuje aj na nižšie dávkované COC.

• Ostatné stavy

Gestagénová zložka Feminegi je antagonistom aldosterónu s draslík šetriacimi vlastnosťami. Vo väčšine prípadov sa nepredpokladá zvýšenie hladín draslíka. V klinickej štúdii sa však mierne, ale nevýznamne zvýšili hladiny draslíka v sére u niektorých pacientok s miernym alebo stredne závažným poškodením obličiek, ktoré počas užívania drospirenónu užívali súbežne lieky šetriace draslík. U pacientok s obličkovou nedostatočnosťou a hodnotami sérového draslíka pred liečbou blížiacimi sa k hornej hranici referenčného rozpätia, a najmä pri súbežnom užívaní liekov šetriacich draslík sa preto počas prvého liečebného cyklu odporúča sledovať sérové hodnoty draslíka. Pozri tiež časť 4.5.

U žien s hypertriglyceridémiou alebo u žien, ktoré majú toto ochorenie v rodinnej anamnéze, sa v priebehu užívania COC môže zvýšiť riziko pankreatitídy.

Aj keď sa u mnohých žien užívajúcich COC zaznamenalo malé zvýšenie krvného tlaku, klinicky významný vzostup je zriedkavý. Okamžité vysadenie COC je oprávnené iba v týchto zriedkavých prípadoch. Ak sa COC užíva v prípade existujúcej hypertenzie a konštantne zvýšené hodnoty krvného tlaku alebo signifikantne zvýšený krvný tlak neodpovedajú adekvátne v priebehu užívania COC na antihypertenznú liečbu, COC sa musí vysadiť. Ak sa to uzná za vhodné, užívanie COC je možné obnoviť, ak je možné dosiahnuť normotenzné hodnoty krvného tlaku antihypertenznou liečbou.

V súvislosti s graviditou aj užívaním COC sa hlásil výskyt alebo zhoršenie nasledujúcich stavov, ale potvrdenie súvislosti s užívaním COC je nepreukázané: žltačka a/alebo svrbenie súvisiace s cholestázou, žlčové kamene, porfýria, systémový lupus erythematosus, hemolyticko-uremický syndróm, Sydenhamova chorea, herpes gestationis, strata sluchu spôsobená otosklerózou.

U žien s hereditárnym angioedémom môžu exogénne estrogény vyvolať alebo zhoršiť jeho symptómy.

Pri akútnych alebo chronických poruchách pečeňovej funkcie môže byť nevyhnutné, aby sa užívanie COC prerušilo dovtedy, kým sa markery pečeňových funkcií vrátia na normálne hodnoty. Recidíva cholestatickej žltačky a/alebo svrbenia spojeného s cholestázou, ktoré sa predtým objavili v gravidite alebo počas predchádzajúceho užívania pohlavných steroidov, si vyžadujú prerušenie užívania COC.

Napriek tomu, že COC môže mať vplyv na periférnu rezistenciu na inzulín a na glukózovú toleranciu, neexistuje dôkaz o tom, že je potrebné meniť terapeutický režim u žien s diabetes mellitus užívajúcich nízkodávkové COC (s obsahom etinylestradiolu < 0,05 mg). Ženy s diabetes mellitus musia však byť starostlivo sledované, najmä na začiatku užívania COC.

Počas užívania COC sa hlásilo zhoršenie endogénnej depresie, epilepsie, Crohnovej choroby a ulceróznej kolitídy.

Depresívna nálada a depresia sú známe nežiaduce účinky, ktoré sa vyskytujú pri používaní hormonálnej antikoncepcie (pozri časť 4.8). Depresia môže byť závažná a je všeobecne známym rizikovým faktorom pre samovražedné správanie a samovraždu. Ženám je potrebné odporučiť, aby v prípade výskytu zmien nálady a príznakov depresie kontaktovali svojho lekára, vrátane prípadov, kedy sa tieto príznaky objavia krátko po začatí liečby.

Niekedy sa môže objaviť chloazma a to najmä u žien, ktoré majú v anamnéze chloasmu gravidarum. Ženy so sklonom ku chloazme sa majú počas užívania COC vyhýbať expozícii slnečnému alebo ultrafialovému žiareniu.

Každá tableta tohto lieku obsahuje 44 mg laktózy. Pacientky so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Zvýšenie hladín ALT
V priebehu klinických skúšaní u pacientov liečených na infekciu vírusom hepatitídy C (hepatitis C virus infections, HCV) liekmi obsahujúcimi ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir s ribavirínom alebo bez neho sa vyskytli zvýšenia hladín transaminázy (ALT) na viac ako 5-násobok hornej hranice normálnych hodnôt (upper limit of normal, ULN) signifikantne častejšie u žien používajúcich lieky s obsahom etinylestradiolu ako je kombinovaná hormonálna antikoncepcia (CHC) (pozri časti 4.3 a 4.5).

Lekárske vyšetrenia/konzultácie

Pred začatím užívania alebo opätovným nasadením Feminegi sa má vyšetriť kompletná zdravotná anamnéza (vrátane rodinnej anamnézy) a musí sa vylúčiť gravidita. Má sa zmerať krvný tlak a vykonať zdravotná prehliadka na základe kontraindikácií (pozri časť 4.3) a upozornení (pozri časť 4.4). Je dôležité ženu upozorniť na informácie o venóznej a arteriálnej trombóze vrátane rizika užívania Feminegi v porovnaní s inou kombinovanou hormonálnou antikoncepciou, o príznakoch VTE a ATE, o známych rizikových faktoroch a o tom, čo robiť v prípade podozrenia na trombózu.
Žena má byť poučená, aby si pozorne prečítala písomnú informáciu pre používateľku a dodržiavala odporúčania uvedené v nej.
Frekvencia a druh vyšetrení sa majú robiť na základe stanovených postupov a majú sa prispôsobiť individuálnym potrebám ženy.

Ženy majú byť upozornené, že hormonálna antikoncepcia nechráni pred infekciami vírusom HIV (AIDS) ani inými ochoreniami prenášanými pohlavným stykom.

Znížená účinnosť

Účinnosť COC sa môže znížiť napríklad v prípade vynechania tabliet (pozri časť 4.2), gastrointestinálnych ťažkostí (pozri časť 4.2) alebo súbežného užívania ďalších liekov (pozri časť 4.5).

Zníženie kontroly cyklu

Pri užívaní ktorejkoľvek COC sa môže objaviť nepravidelné krvácanie (špinenie alebo medzimenštruačné krvácanie), a to predovšetkým počas prvých mesiacov užívania. Z tohto dôvodu má posúdenie nepravidelného krvácania zmysel až po adaptačnom intervale približne troch cyklov.

Ak nepravidelné krvácanie pretrváva alebo sa objaví po predchádzajúcom období pravidelných cyklov, majú sa zvážiť nehormonálne príčiny a sú indikované zodpovedajúce diagnostické kroky na vylúčenie malignity alebo gravidity. Môžu zahŕňať aj kyretáž.

U niektorých žien nemusí dôjsť počas intervalu bez užívania tabliet ku krvácaniu z vysadenia. Ak sa COC užíva podľa pokynov opísaných v časti 4.2, je nepravdepodobné, že je žena gravidná. Ak sa však pred prvým vynechaným krvácaním z vysadenia COC neužívala podľa týchto pokynov alebo ak nedošlo ku krvácaniu z vysadenia dva razy, musí sa pred ďalším užívaním COC vylúčiť gravidita.

4.5 Liekové a iné interakcie

Poznámka: V záujme zistenia potenciálnych interakcií si treba preštudovať odborné informácie súbežne užívaných liekov.

• Účinky ďalších liekov na Feminegi

Interakcie sa môžu vyskytnúť s liekmi, ktoré indukujú mikrozomálne enzýmy, čo môže viesť k zvýšenému klírensu pohlavných hormónov a spôsobiť medzimenštruačné krvácanie a/alebo zlyhanie antikoncepcie.

Manažment
Indukcia enzýmov sa môže pozorovať už po niekoľkých dňoch liečby. Maximálna indukcia enzýmov je zvyčajne dosiahnutá do niekoľkých týždňov. Počas približne 4 týždňov od ukončenia liečby liekom môže enzýmová indukcia pretrvávať.

Krátkodobá liečba
Ženy užívajúce lieky indukujúce enzýmy majú dočasne okrem COC používať navyše bariérovú alebo inú metódu antikoncepčnej ochrany. Bariérová metóda sa musí

používať počas celého obdobia súbežnej liečby a počas 28 dní od jej ukončenia.
Ak súbežné podávanie lieku trvá aj po využívaní tabliet z blistrového balenia COC, užívanie z ďalšieho balenia COC sa má začať bez zvyčajného intervalu bez užívania tabliet.

Dlhodobá liečba
Ženám dlhodobo užívajúcim liečivá indukujúce pečeňové enzýmy sa odporúča iná, spoľahlivá nehormonálna metóda antikoncepcie.

V literatúre boli opísané nasledovné interakcie.

Látky, ktoré zvyšujú klírens kombinovanej perorálnej antikoncepcie (účinnosť COC znížená indukciou enzýmov) napr.:
Barbituráty, bosentan, karbamazepín, fenytoín, primidón, rifampicín a liečivá určené na liečbu HIV ritonavir, nevirapín a efavirenz, a pravdepodobne aj felbamát, griseofulvín, oxkarbazepín, topiramát a produkty obsahujúce rastlinný prípravok ľubovník bodkovaný (Hypericum perforatum).

Látky s premenlivým vplyvom na klírens kombinovanej perorálnej antikoncepcie
Mnoho kombinácii inhibítorov HIV proteáz a nenukleozidových inhibítorov reverznej transkriptázy, vrátane kombinácií s HCV inhibítormi, môže v prípade súbežného podávania s COC zvyšovať alebo znižovať plazmatické koncentrácie estrogénu alebo gestagénov. Celkový účinok týchto zmien môže byť v niektorých prípadoch klinicky významný.

Z toho dôvodu je nevyhnutné oboznámiť sa s preskripčnými informáciami súbežne podávaného HIV/HCV lieku, aby sa identifikovali možné interakcie a akékoľvek súvisiace odporúčania. V prípade akýchkoľvek pochybností má žena liečená inhibítormi proteáz alebo nenukleozidovými inhibítormi reverznej transkriptázy používať dodatočnú bariérovú metódu antikoncepčnej ochrany.

Látky, ktoré znižujú klírens COC (inhibítory enzýmov):
Klinický význam možných interakcií s inhibítormi enzýmov zostáva neznámy.
Silné inhibítory CYP3A4 môžu v prípade súbežného podávania s COC zvyšovať plazmatické koncentrácie estrogénu alebo gestagénu, alebo oboch.
V štúdii s opakovaným podávaním kombinácie liečiv drospirenón (3 mg/deň)/etinylestradiol (0,02 mg/deň), súbežné podávanie silného CYP3A4 inhibítora ketokonazolu po dobu 10 dní zvýšilo AUC(0-24h) drospirenónu 2,7-násobne a etinylestradiolu 1,4-násobne.
Preukázalo sa, že súbežné užívanie etorikoxibu v dávkach 60 až 120 mg/deň a kombinovanej hormonálnej antikoncepcie obsahujúcej 0,035 mg etinylestradiolu zvyšuje plazmatickú koncentráciu etinylestradiolu 1,4-až 1,6-násobne v uvedenom

poradí.

• Účinky Feminegi na iné lieky

Perorálna antikoncepcia môže ovplyvňovať metabolizmus niektorých iných liečiv. Ich koncentrácie v plazme a tkanivách môže teda buď zvyšovať (napr. cyklosporín) alebo znižovať (napr. lamotrigín).

Vychádzajúc zo štúdií in vivo interakcií s dobrovoľníčkami užívajúcimi omeprazol, simvastatín alebo midazolam ako označené substráty, klinicky relevantná interakcia drospirenónu v dávkach 3 mg s metabolizmom iných liečiv sprostredkovaným cytochrómom P450, nie je pravdepodobná.

Klinické údaje naznačujú inhibíciu klírensu substrátov CYP1A2 etinylestradiolom, ktorá spôsobuje slabý (napr. teofylín) alebo stredný (napr. tizanidín) nárast ich plazmatickej koncentrácie.

• Farmakodynamické interakcie

Súbežné užívanie s liekmi obsahujúcimi ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir s ribavirínom alebo bez neho môže zvýšiť riziko zvýšenia hladín ALT (pozri časti 4.3 a 4.4).
Preto musia pacientky, ktoré užívajú Feminegi prejsť na alternatívnu metódu antikoncepcie (napríklad na antikoncepciu obsahujúcu výlučne progestagén alebo musia využívať nehormonálne metódy) ešte pred začiatkom liečby týmto kombinovaným režimom liekov. Feminegi je možné začať opäť užívať 2 týždne po ukončení liečby týmto kombinovaným režimom liekov.

U pacientok, ktoré nemajú obličkovú nedostatočnosť, súbežné užívanie drospirenónu a inhibítorov ACE alebo nesteroidných antiflogistík (NSAID) nepreukázalo signifikantný vplyv na hladinu draslíka v sére. Súbežné užívanie Feminegi a antagonistov aldosterónu alebo diuretík šetriacich draslík sa však neskúmalo. V tomto prípade sa má koncentrácia draslíka v sére stanoviť počas prvého liečebného cyklu. Pozri tiež časť 4.4.

• Iné druhy interakcií

• Laboratórne vyšetrenia

Užívanie antikoncepčných steroidov môže ovplyvniť výsledky niektorých laboratórnych testov vrátane biochemických parametrov pečeňových, tyreoidálnych, adrenálnych a obličkových funkcií, plazmatických koncentrácií (transportných) proteínov, napr. globulínu viažuceho kortikosteroidy a lipidových/lipoproteínových frakcií, parametrov metabolizmu sacharidov a parametrov koagulácie a fibrinolýzy. Zmeny však zvyčajne

zostávajú v rozmedzí normálnych laboratórnych hodnôt. Drospirenón svojím miernym antimineralokortikoidným pôsobením zapríčiňuje zvýšenie aktivity renínu v plazme a aldosterónu v plazme.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Feminegi nie je indikovaný počas gravidity.

Ak v priebehu užívania Feminegi žena otehotnie, antikoncepcia sa má okamžite vysadiť. Rozsiahle epidemiologické štúdie neodhalili zvýšené riziko vrodených chýb u detí narodených ženám, ktoré užívali COC pred otehotnením, ani teratogénny vplyv v prípade, že COC bola nedopatrením užívaná počas gravidity.

Štúdie na zvieratách preukázali nežiaduce účinky počas gravidity a laktácie (pozri časť 5.3). Nežiaduce účinky v dôsledku hormonálnej aktivity liečiv sa na základe výsledkov týchto štúdií na zvieratách nedajú vylúčiť. Celkové skúsenosti s použitím COC počas gravidity však neposkytujú dôkazy o konkrétnom nežiaducom pôsobení na ľudí.

Dostupné údaje ohľadom užívania Feminegi počas gravidity sú príliš obmedzené na vyvodenie záverov, týkajúcich sa negatívneho pôsobenia Feminegi na graviditu, na zdravie plodu alebo novorodenca. V súčasnosti nie sú dostupné žiadne významné epidemiologické údaje.

Pri opätovnom začatí užívania Feminegi treba vziať do úvahy zvýšené riziko VTE v období po pôrode. (pozri časti 4.2 a 4.4).

Dojčenie

COC môže ovplyvniť dojčenie, pretože môže znižovať množstvo a meniť zloženie materského mlieka. Z tohto dôvodu sa užívanie COC vo všeobecnosti nemá odporúčať, až kým matka úplne neprestane dieťa dojčiť. V priebehu užívania COC sa do materského mlieka môžu vylučovať malé množstvá antikoncepčných steroidov a/alebo ich metabolitov. Tieto množstvá môžu mať vplyv na dieťa.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. U žien užívajúcich COC sa nepozorovali žiadne vplyvy na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Závažné nežiaduce účinky u používateliek COC, pozri časť 4.4.

V priebehu užívania drospirenónu 3 mg/etinylestradiolu 0,02 mg sa hlásili nasledovné nežiaduce reakcie:

V nižšie uvedenej tabuľke sú hlásené nežiaduce reakcie zoradené podľa tried orgánových systémov MedDRA (MedDRA system organ classes, MedDRA SOCs). Frekvencie výskytu vychádzajú z údajov z klinických skúšaní.

Trieda orgánových systémov Frekvencia výskytu nežiaducich reakcií
časté

≥1/100 až <1/10 menej časté

≥1/1 000 až <1/100 zriedkavé

≥1/10 000 až <1/1 000
Infekcie a nákazy
kandidóza
Herpes simplex
Poruchy imunitného systému alergická reakcia astma
Poruchy metabolizmu avýživy
zvýšená chuť do jedla

Psychické poruchy emocionálna labilita depresia
nervozita
poruchy spánku
Poruchy nervového systému bolesť hlavy parestézia
vertigo
Poruchy oka poruchy videnia
Poruchy ucha a labyrintu hypoakúzia
Poruchy srdca a srdcovej činnosti
extrasystoly
tachykardia
Poruchy ciev
pulmonálna embólia
hypertenzia
hypotenzia
migréna
kŕčové žily venózna tromboembólia (VTE)
arteriálna tromboembólia (ATE)
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína
faryngitída

Poruchy gastrointestinálneho traktu bolesť brucha

nauzea
vracanie
gastroenteritída
hnačka
zápcha
gastrointestinálna porucha
Poruchy kože a podkožného tkaniva akné angioedém
alopécia
ekzém
pruritus
vyrážka
suchá koža
seborea
poruchy kože nodózny erytém
multiformný erytém
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva
bolesť šije
bolesť končatín
svalové kŕče
Poruchy obličiek a močových ciest cystitída
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov bolesť prsníkov
zväčšenie prsníkov
citlivosť prsníkov
dysmenorea
metrorágia neoplazmy prsníkov
fibrocystické prsníky
galaktorea
ovariálne cysty
návaly horúčavy
menštruačné poruchy
amenorea
menorágia
vaginálna kandidóza
vaginitída
výtok z pohlavných orgánov
vulvovaginálne poruchy
suchosť v pošve
panvová bolesť

podozrivý Papov test
znížené libido
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania
edém
asténia
bolesť
nadmerný smäd
zvýšené potenie
Laboratórne a funkčné vyšetrenia prírastok telesnej hmotnosti úbytok telesnej hmotnosti
Na popis určitej reakcie a jej synoným a súvisiacich stavov je uvedený najvhodnejší pojem podľa terminológie MedDRA.

Popis vybraných nežiaducich reakcií
U žien používajúcich kombinovanú hormonálnu antikoncepciu sa pozorovalo zvýšené riziko vzniku arteriálnych a venóznych trombotických a tromboembolických udalostí vrátane infarktu myokardu, cievnej mozgovej príhody, prechodných ischemických záchvatov, venóznej trombózy a pľúcnej embólie, ktoré sú podrobnejšie uvedené v časti 4.4.

Nasledovné závažné nežiaduce udalosti, ktoré sa hlásili u žien užívajúcich COC, sú analyzované v časti 4.4:
- venózne tromboembolické poruchy;
- arteriálne tromboembolické poruchy;
- hypertenzia;
- nádory pečene;
- výskyt alebo zhoršenie stavov, pri ktorých súvislosť s užívaním COC nie je presvedčivá: Crohnova choroba, ulcerózna kolitída, epilepsia, maternicové myómy, porfýria, systémový lupus erythematosus, herpes gestationis, Sydenhamova chorea, hemolyticko-uremický syndróm, cholestatická žltačka;
- chloazma;
- akútne alebo chronické poruchy funkcie pečene si môžu vyžadovať prerušenie užívania COC, až kým sa markery funkcie pečene nevrátia do normálu;
- u žien s hereditárnym angioedémom môže podávanie exogénnych estrogénov vyvolať alebo zhoršiť jeho symptómy.

U žien, ktoré užívajú COC je veľmi mierne zvýšená frekvencia diagnózy rakoviny prsníka. Pretože výskyt rakoviny prsníka je u žien do 40 rokov zriedkavý, zvýšený počet diagnostikovanej rakoviny prsníka je v pomere k celkovému riziku rakoviny prsníka malý. Kauzalita vzhľadom na užívanie COC nie je známa. Ďalšie informácie, pozri častiach 4.3 a 4.4.

Interakcie
Interakcie perorálnej antikoncepcie s inými liekmi (induktory enzýmov) môžu spôsobiť medzimenštruačné krvácanie a/alebo zlyhanie antikoncepčnej ochrany (pozri časť 4.5).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie
Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

S predávkovaním Feminegi ešte nie sú skúsenosti. Na základe celkových skúseností s kombinovanou perorálnou antikoncepciou sa môžu v prípade predávkovania vyskytnúť tieto príznaky: nauzea, vracanie a krvácanie z vysadenia. Krvácanie z vysadenia sa môže objaviť dokonca aj u dievčat pred ich menarché, ak náhodou užijú liek. Antidotá neexistujú a ďalšia liečba má byť symptomatická.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Hormonálne kontraceptíva na systémové použitie; Gestagény a estrogény, fixné kombinácie, ATC kód: G03AA12

Pearlov index zlyhania metódy: 0,11 (95 % horný dvojstranný interval spoľahlivosti: 0,60).
Celkový Pearlov index (zlyhanie metódy + zlyhanie pacientky): 0,31 (95 % horný dvojstranný interval spoľahlivosti: 0,91).

Antikoncepčný účinok Feminegi je založený na spolupôsobení rôznych faktorov. Za najdôležitejšie z nich sa považujú inhibícia ovulácie a zmeny endometria.

Feminegi je kombinovaná perorálna antikoncepcia obsahujúca etinylestradiol a gestagén drospirenón. V terapeutickom dávkovaní má drospirenón tiež antiandrogénne a mierne antimineralokortikoidné vlastnosti. Nemá estrogénny, glukokortikoidný ani antiglukokortikoidný účinok. Na základe toho je farmakologický profil drospirenónu veľmi podobný prirodzenému hormónu progesterónu.

Z klinických štúdií vyplýva, že mierne antimineralokortikoidné vlastnosti Feminegi vedú k miernemu antimineralokortikoidnému pôsobeniu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Drospirenón

Absorpcia
Drospirenón sa po perorálnom podaní rýchlo a takmer úplne absorbuje. Maximálne koncentrácie liečiva v sére okolo 38 ng/ml sa dosiahnu asi za 1 2 hodiny po jednorazovom užití. Biologická dostupnosť drospirenónu je od 76 do 85 %. Súbežný príjem potravy nemá na biologickú dostupnosť drospirenónu žiadny vplyv.

Distribúcia
Po perorálnom podaní sérové hladiny drospirenónu klesajú s terminálnym polčasom 31 hod. Drospirenón sa viaže na sérový albumín a neviaže sa na globulín viažuci pohlavné hormóny (sex hormone binding globulin, SHBG) ani na globulín viažuci kortikoidy (corticoid binding globulin, CBG). Len 3 5 % z celkovej sérovej koncentrácie liečiva je vo forme voľného steroidu. Zvýšenie SHBG indukované etinylestradiolom neovplyvňuje väzbu drospirenónu na sérové proteíny. Priemerný zdanlivý distribučný objem drospirenónu je 3,7 ± 1,2 l/kg.

Biotransformácia
Drospirenón sa po perorálnom podaní metabolizuje v rozsiahlej miere. Hlavnými metabolitmi v plazme sú kyslá forma drospirenónu, ktorá vzniká otvorením laktónového kruhu a 4,5-dihydrodrospirenón-3-sulfát, tvorený redukciou a následnou sulfatáciou. Drospirenón podlieha tiež oxidačnému metabolizmu katalyzovanému prostredníctvom CYP3A4.

Drospirenón je schopný v in vitro podmienkach slabo až stredne inhibovať enzýmy cytochrómu P450 CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 a CYP3A4.

Eliminácia
Metabolický klírens drospirenónu v sére je 1,5 ± 0,2 ml/min/kg. Drospirenón sa vylučuje v nezmenenej forme len v stopových množstvách. Metabolity drospirenónu sa vylučujú stolicou a močom s vylučovacím koeficientom približne 1,2 až 1,4. Polčas vylúčenia metabolitov močom a stolicou je asi 40 hod.

Rovnovážny stav
V priebehu liečebného cyklu sa maximálna rovnovážna koncentrácia drospirenónu v sére asi 70 ng/ml dosiahne po približne 8 dňoch liečby. V dôsledku pomeru terminálneho polčasu a dávkovacieho intervalu sa hladiny drospirenónu v sére zvýšli približne trojnásobne.

Osobitné skupiny pacientok

Porucha funkcie obličiek
U žien s miernym poškodením obličiek (klírens kreatinínu CLcr 50 80 ml/min) boli sérové koncentrácie drospirenónu v rovnovážnom stave porovnateľné s koncentráciami u žien s normálnou funkciou obličiek. Koncentrácie drospirenónu v sére boli v priemere o 37 % vyššie u žien so stredne závažným poškodením obličiek (CLcr 30 50 ml/min) v porovnaní s hladinami u žien s normálnou funkciou obličiek. Liečba drospirenónom bola dobre tolerovaná aj u žien s miernym a stredne závažným poškodením obličiek. Liečba drospirenónom nepreukázala žiadny klinicky významný vplyv na koncentráciu draslíka v sére.

Poruch funkcie pečene
U dobrovoľníčok so stredne závažným poškodením pečene bol v štúdii s jednorazovou dávkou pozorovaný približne 50 % pokles v perorálnom klírense (CL/F) v porovnaní s dobrovoľníčkami s normálnou funkciou pečene. Pozorované zníženie klírensu drospirenónu u dobrovoľníčok so stredne závažným poškodením pečene nevyústilo do žiadnych zjavných rozdielov koncentrácií sérového draslíka. Zvýšenie koncentrácií sérového draslíka nad hornú hranicu normálneho rozpätia nebolo pozorované dokonca ani u žien s diabetes mellitus a pri súbežnej liečbe spironolaktónom (dva predispozičné faktory hyperkaliémie). To vedie k záveru, že drospirenón je u pacientok s miernym alebo stredne závažným poškodením pečene (Child-Pugh B) dobre tolerovaný.

Etnické skupiny
Neboli pozorované klinicky významné rozdiely vo farmakokinetike drospirenónu alebo etinylestradiolu medzi Japonkami a ženami bielej rasy.

Etinylestradiol

Absorpcia
Perorálne podaný etinylestradiol sa absorbuje rýchlo a úplne. Maximálne plazmatické koncentrácie, približne 33 pg/ml, sa dosiahnu za 1 2 hodiny po jednorazovom perorálnom podaní. Absolútna biologická dostupnosť ako výsledok presystémovej konjugácie a first-pass metabolizmu je približne 60 %. Súbežný prijem potravy znížil biologickú dostupnosť etinylestradiolu u asi 25 % skúmaných osôb, zatiaľ čo u ostatných sa nepozorovala žiadna zmena.

Distribúcia
Sérové koncentrácie etinylestradiolu klesajú v dvoch fázach, terminálna distribučná fáza je charakterizovaná polčasom približne 24 hodín. Etinylestradiol sa vysoko, ale nešpecificky viaže na albumín v sére (približne 98,5 %) a indukuje zvýšenie plazmatických koncentrácií SHBG a CBG (globulínu viažuceho kortikoidy). Zdanlivý distribučný objem je asi 5 l/kg.

Biotransformácia
Etinylestradiol významne podlieha first-pass metabolizmu v stenách čriev a v pečeni. Etinylestradiol sa primárne metabolizuje aromatickou hydroxyláciou, pričom vzniká široká škála hydroxylovaných a metylovaných metabolitov, ktoré sa vyskytujú vo forme voľných metabolitov ako aj glukuronidových a sulfátových konjugátov. Metabolický klírens etinylestradiolu je približne 5 ml/min/kg.

In vitro, etinylestradiol je reverzibilný inhibítor CYP2C19, CYP1A1 a CYP1A2 ako aj inhibítor mechanizmu účinku CYP3A4/5, CYP2C8, a CYP2J2.

Eliminácia
Etinylestradiol sa v nezmenenej forme nevylučuje vo významnom množstve. Metabolity etinylestradiolu sa vylučujú močom a žlčou v pomere 4:6. Polčas vylučovania metabolitov je asi 1 deň.

Rovnovážny stav
Rovnovážny stav sa dosiahne v druhej polovici liečebného cyklu a sérové hladiny etinylestradiolu sa akumulujú 2,0 až 2,3-násobne.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

U laboratórnych zvierat sa účinky drospirenónu a etinylestradiolu obmedzili na tie, ktoré sa spájajú so známym farmakologickým pôsobením. Najmä štúdie reprodukčnej toxicity preukázali u zvierat embryotoxické a fetotoxické účinky, ktoré sú považované za druhovo špecifické. Pri expozíciách prekračujúcich tie, ktoré sú prítomné u používateliek drospirenónu 3 mg/etinylestradiolu 0,02 mg sa pozorovali účinky na pohlavnú diferenciáciu u plodov potkanov, ale nie u opíc.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok
Jadro tablety:
laktóza, monohydrát
kukuričný škrob, predželatinovaný
povidón K-30 (E 1201)
kroskarmelóza, sodná soľ
polysorbát 80 (E 433)
stearan horečnatý (E 470b)
Filmový obal tablety:
polyvinylalkohol

oxid titaničitý (E 171)
makrogol 3350
mastenec (E 553b)
žltý oxid železitý (E 172)
červený oxid železitý (E 172)
čierny oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte pri teplote do 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Priehľadný až mierne nepriehľadný, transparentný PVC/PVDC/Al blister.

Veľkosti balenia:
1 x 21 filmom obalených tabliet
2 x 21 filmom obalených tabliet
3 x 21 filmom obalených tabliet
6 x 21 filmom obalených tabliet
13 x 21 filmom obalených tabliet

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Egis Pharmaceuticals PLC
1106 Budapešť, Keresztúri út 30-38.
Maďarsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

17/0064/14-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 18. februára 2014
Dátum posledného predĺženia registrácie: 11. októbra 2018

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

03/2019