

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Lusienne 0,075 mg/0,020 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje gestodenum 0,075 mg a ethinylestradiolum 0,020 mg.

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna tableta obsahuje 59,12 mg monohydrátu laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tablety.

Kulaté, bílé tablety, s průměrem přibližně 5,7 mm. Na jedné straně tablety je vyraženo „C“ a na druhé straně „34“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Perorální kontracepce.

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

4.2 Dávkování a způsob podání

Způsob podání: perorální podání

Jak užívat přípravek Lusienne

Tablety se musí užívat každý den přibližně ve stejnou dobu, v pořadí vyznačeném na blistru a podle potřeby se zapíjejí tekutinou. Užívá se jedna tableta denně po dobu 21 po sobě následujících dnů. Užívání z nového blistru začíná po 7denním intervalu bez užívání tablet, během kterého se dostaví krvácení z vysazení. Ke krvácení z vysazení obvykle dojde 2. až 3. den po užití poslední tablety a nemusí být ukončeno v době zahájení užívání z dalšího blistru.

Jak zahájit užívání přípravku Lusienne

Nepředcházelo-li užívání hormonální kontracepce (v předchozím měsíci)

Užívání tablet se zahájí první den přirozeného cyklu ženy (t.j. první den jejího menstruačního krvácení). Zahájení užívání je možné i 2. až 5. den, ale v tomto případě je nutné během prvních 7 dní užívání tablet

prvního cyklu použít navíc bariérovou metodu kontracepce.

Přechod z kombinovaného hormonálního kontraceptiva (kombinovaného perorálního kontraceptiva (COC), vaginálního kroužku nebo transdermální náplasti)

Žena by měla zahájit užívání přípravku Lusienne nejlépe následující den po užití poslední aktivní tablety jejího předchozího COC, ale nejpozději v den následující po obvyklém intervalu bez užívání tablet nebo po období užívání placebo-tablet předchozího COC. V případě použití vaginálního kroužku nebo transdermální náplasti, by měla žena zahájit užívání přípravku Lusienne nejlépe v den jejich odstranění, ale nejpozději v době, kdy by mělo dojít k jejich další aplikaci/zavedení.

Přechod z kontracepční metody obsahující pouze progestagen (pilulka s progestagenem, injekce, implantát nebo z nitroděložního systému uvolňujícího progestagen (IUS)).

Žena může být převedena z pilulky s progestagenem kdykoliv, užívání by měla zahájit následující den po užití tablety s progestagenem. V případě přechodu z implantátu nebo z IUS by mělo být zahájeno užívání přípravku Lusienne v den jeho vyjmutí, z injekcí v den, kdy by měla být aplikována další injekce. Ve všech těchto případech je třeba doporučit současné použití bariérové metody kontracepce po dobu prvních 7 dnů užívání tablet.

Užívání po potratu v prvním trimestru

Žena může zahájit užívání okamžitě. Pokud tak učiní, nepotřebuje další kontracepční opatření.

Užívání po porodu nebo po potratu ve druhém trimestru

Kojící ženy viz bod 4.6.

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

Postup při vynechání tablet

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

Je-li užití tablety opožděno o **více než 12 hodin**, kontracepční ochrana může být snížena. Další opatření se pak mohou řídit následujícími dvěma základními pravidly:

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

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

1. týden

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

2. týden

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

3. týden

Vzhledem k nadcházející fázi bez užívání tablet je velké nebezpečí snížení spolehlivosti kontracepce. Přesto však upravením schématu užívání lze předejít snížení kontracepční ochrany. Bude-li se pacientka řídit některým z následujících dvou možných postupů, není třeba používat další kontracepční opatření za předpokladu, že po dobu 7 dnů předcházejících vynechání první tablety užila všechny tablety správně. Není-li tomu tak, žena musí zvolit první z následujících dvou možností a použít navíc další kontracepční opatření po dobu 7 dnů.

1. Uživatelka musí užít poslední vynechanou tabletu okamžitě, jakmile si chybu uvědomí, i kdyby to znamenalo užití dvou tablet současně.
Poté pokračuje v užívání tablet v obvyklou dobu. Užívání z následujícího balení (blistru) pak zahájí okamžitě po využití předchozího, tzn. mezi blistry není žádná přestávka. Krvácení z vysazení se pravděpodobně dostaví až po využití druhého blistru, ale během užívání tablet může dojít ke špinění nebo krvácení z průniku.
2. Ženě lze také poradit, aby přerušila užívání tablet ze stávajícího blistru. Pak by měla přejít do období bez užívání tablet po dobu 7 dnů včetně dní, kdy zmeškala tablety a poté následně může začít užívat z dalšího blistru.

Pokud žena zapomene užít tablety a následně se nedostaví krvácení z vysazení v prvním normálním intervalu bez užívání tablet, je třeba zvážit možnost těhotenství.

Postup v případě gastrointestinálních poruch

V případě závažnějších gastrointestinálních poruch (například zvracení nebo závažnějšího průjmu) nemusí dojít k úplnému vstřebání a je třeba dalších kontracepčních opatření.

Dojde-li během 3 až 4 hodin po užití tablety ke zvracení, je třeba co nejdříve užít novou (náhradní) tabletu. Nová tableta se má, pokud možno, užít do 12 hodin od obvyklé doby užívání. Pokud uplynulo více než 12 hodin, lze aplikovat postup při vynechání tablety uvedený v bodě 4.2 „Postup při vynechání tablet“. Nechce-li žena měnit obvyklé schéma užívání tablet, musí užít zvláštní tabletu(y) z jiného blistru.

Jak oddálit krvácení

Přeje-li si žena oddálit krvácení, musí pokračovat v užívání tablet z dalšího blistru přípravku Lusienne s vynecháním období bez užívání tablet. Tak lze pokračovat podle přání až do využití druhého blistru. Během této doby může žena pozorovat krvácení z průniku nebo špinění. Po období bez užití tablet pak žena opět pokračuje v pravidelném užívání přípravku Lusienne.

Přeje-li si žena přesunout periodu na jiný den v týdnu, než na který vychází ve stávajícím schématu užívání, lze jí doporučit, aby zkrátila nastávající interval bez užívání tablet o tolik dnů, o kolik si přeje. Čím kratší bude interval, tím větší je riziko, že nedojde ke krvácení z vysazení, ale že bude docházet během užívání z následujícího blistru ke krvácení z průniku a špinění (podobně jako při oddálení periody).

4.3 Kontraindikace

Kombinovaná perorální kontraceptiva (COC) nelze užívat, je-li u pacientky diagnostikován některý z dále uvedených stavů.

- Přítomnost nebo riziko žilního tromboembolismu (VTE)
 - žilní tromboembolismus - současný žilní tromboembolismus (léčený pomocí antikoagulancií) nebo VTE v anamnéze (např. hluboká žilní trombóza [DVT] nebo plicní embolie [PE])

- známá dědičná nebo získaná predispozice pro žilní tromboembolismus, jako je rezistence na APC (včetně faktoru V Leiden), deficit antitrombinu III, deficit proteinu C, deficit proteinu S
- velký chirurgický zákrok s déletrvající imobilizací (viz bod 4.4)
- vysoké riziko žilního tromboembolismu v důsledku přítomnosti více rizikových faktorů (viz bod 4.4)
- Přítomnost nebo riziko arteriálního tromboembolismu (ATE)
 - arteriální tromboembolismus - současný arteriální tromboembolismus, anamnéza arteriálního tromboembolismu (např. infarkt myokardu) nebo prodromální stav (např. angina pectoris)
 - cerebrovaskulární onemocnění - současná cévní mozková příhoda, anamnéza cévní mozkové příhody nebo prodromálního stavu (např. tranzitorní ischemická ataka, TIA)
 - známá hereditární nebo získaná predispozice k arteriálnímu tromboembolismu, jako je hyperhomocysteinémie a antifosfolipidové protilátky (antikardiolipinové protilátky, lupus antikoagulans)
 - anamnéza migrény s fokálními neurologickými příznaky
 - vysoké riziko arteriálního tromboembolismu v důsledku vícečetných rizikových faktorů (viz bod 4.4) nebo přítomnosti jednoho závažného rizikového faktoru, jako je:
 - diabetes mellitus s cévními příznaky
 - závažná hypertenze
 - závažná dyslipoproteinémie
 - Pankreatitida současná nebo v anamnéze spojená se závažnou hypertriglyceridémií
 - Přítomnost pohlavními steroidy ovlivnitelných malignit (pohlavních orgánů nebo prsů) nebo podezření na ně
 - Těžké jaterní onemocnění právě probíhající nebo v anamnéze až do navrácení hodnot jaterních funkcí k normálu
 - Existující jaterní tumory nebo jejich výskyt v anamnéze (benigní či maligní)
 - Vaginální krvácení s nediagnostikovanou příčinou
 - Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku

Přípravek Lusienne je kontraindikován při současném užívání léčivých přípravků obsahujících ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir nebo léčivých přípravků obsahujících glekaprevir/pibrentasvir (viz body 4.4. a 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Upozornění

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

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

Kombinovaná hormonální antikoncepce by měla být přerušena v případě podezření nebo potvrzení VTE nebo ATE. V případě zahájení antikoagulační terapie by měla být z důvodu teratogenity antikoagulační léčby (kumariny) zahájena odpovídající alternativní antikoncepce.

Riziko žilního tromboembolismu (VTE)

Užívání jakékoli kombinované hormonální antikoncepce (CHC) zvyšuje riziko žilního tromboembolismu (VTE) ve srovnání s jejím neužíváním. **Přípravky, které obsahují levonorgestrel, norgestimát nebo norethisteron jsou spojovány s nejnižším rizikem VTE. Další přípravky, jako je přípravek Lusienne, mohou mít až dvakrát vyšší úroveň rizika. Rozhodnutí používat jakýkoli přípravek jiný než ten, který má nejnižší riziko VTE, by mělo být učiněno po diskusi se ženou,**

aby se zajistilo, že rozumí riziku VTE u přípravku Lusienne, rozumí, jak její současné rizikové faktory toto riziko ovlivňují a že riziko VTE je nejvyšší v prvním roce užívání léku. Existují také některé důkazy, že riziko je zvýšené, když je CHC opětovně zahájena po pauze v užívání trvající 4 týdny nebo déle.

U žen, které neužívají CHC a nejsou těhotné, se asi u 2 z 10000 vyvine VTE v průběhu jednoho roku. U každé jednotlivé ženy však může být riziko daleko vyšší v závislosti na jejích základních rizikových faktorech (viz níže).

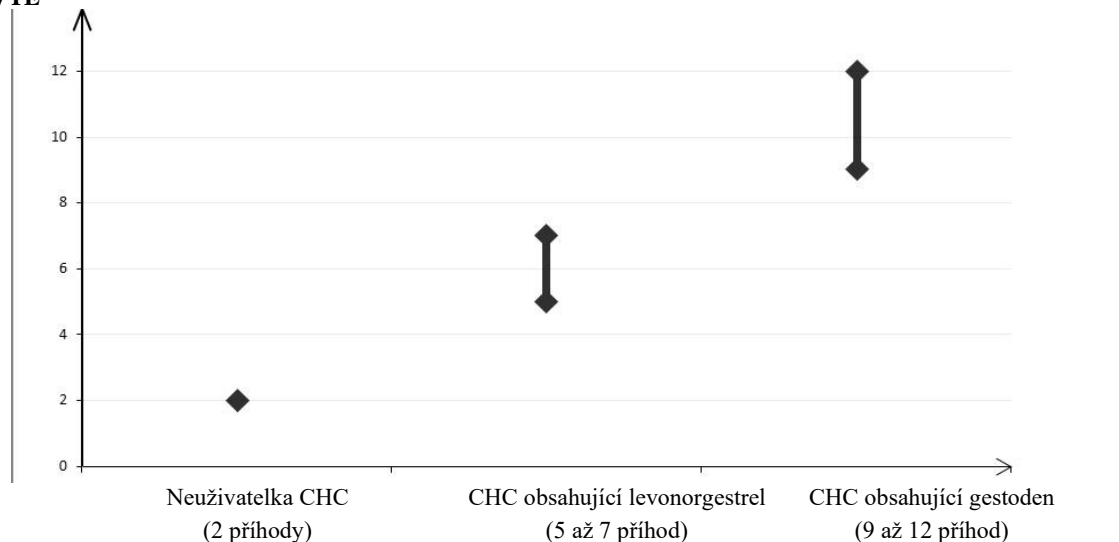
Odhaduje se¹, že z 10 000 žen, které používají CHC obsahující gestoden, se u 9 až 12 žen vyvine VTE během jednoho roku; v porovnání s přibližně 6² případy u žen, které používají CHC obsahující levonorgestrel.

V obou případech je tento počet VTE za rok menší, než počet očekávaný u žen během těhotenství nebo po porodu.

VTE může být fatální v 1 až 2 % případů.

Počet příhod VTE na 10000 žen za rok

Počet příhod VTE



Extrémně vzácně byla hlášena trombóza u uživatelky CHC v dalších cévách, např. jaterních, mesenterických, renálních nebo retinálních žilách a tepnách.

Rizikové faktory VTE

Riziko žilních tromboembolických komplikací u uživatelky CHC se může podstatně zvyšovat u ženy, která má další rizikové faktory, zvláště pokud je přítomno více rizikových faktorů (viz tabulka). Přípravek Lusienne je kontraindikován, pokud má žena více rizikových faktorů, které pro ni představují vysoké riziko žilní trombózy (viz bod 4.3). Pokud má žena více než jeden rizikový faktor, je možné, že zvýšení rizika je vyšší než součet jednotlivých faktorů – v tomto případě by mělo být zváženo její celkové riziko VTE. Pokud je poměr přínosů a rizik považován za negativní, neměla by být CHC předepisována (viz bod 4.3).

¹ Tyto incidence byly odhadnuty ze souhrnu dat z epidemiologických studií s použitím relativních rizik pro různé přípravky ve srovnání s CHC obsahující levonorgestrel.

² Střední bod rozmezí 5 až 7 na 10 000 WY (žen za rok) na základě relativního rizika pro CHC obsahující levonorgestrel oproti jejímu nepoužívání přibližně 2,3 až 3,6.

Tabulka: Rizikové faktory VTE

Rizikový faktor	Poznámka
Obezita (index tělesné hmotnosti nad 30 kg/m ²)	Při zvýšení BMI se významně zvyšuje riziko. Zvláště důležité je zvážit, zda jsou také přítomny další rizikové faktory.
Prodloužená imobilizace, velký chirurgický zákrok, jakýkoli chirurgický zákrok na nohách a pánvi, neurochirurgický zákrok nebo větší trauma. Poznámka: dočasná imobilizace, včetně cestování letadlem >4 hodiny může být také rizikovým faktorem VTE, zvláště u žen s dalšími rizikovými faktory	V těchto situacích je doporučeno ukončit užívání pilulky (v případě plánovaného chirurgického výkonu minimálně 4 týdny předem) a nezahajovat užívání do dvou týdnů po kompletní remobilizaci. Měla by se použít další antikoncepční metoda pro zabránění nechtěnému těhotenství. Antitrombotická léčba by měla být zvážena, pokud přípravek Lusienne nebyl předem vysazen.
Pozitivní rodinná anamnéza (žilní tromboembolismus kdykoli u sourozence nebo rodiče, zvláště v relativně nízkém věku např. do 50 let věku).	Pokud je suspektní hereditární predispozice, měla by být žena před rozhodnutím o používání jakékoli CHC odeslána k odborníkovi na konzultaci
Další onemocnění související s VTE	Zhoubné onemocnění, systémový lupus erythematoses, hemolyticko-uremický syndrom, chronické zánětlivé onemocnění střev (Crohnova choroba nebo ulcerózní kolitida) a srpkovitá anémie
Vyšší věk	Zvláště nad 35 let

Není žádná shoda o možné roli varixů a povrchové tromboflebitidy v nástupu nebo progresi žilní trombózy.

Zvýšené riziko tromboembolismu v těhotenství, a zvláště během šestinedělí, musí být zváženo (pro informaci o „Těhotenství a kojení“ viz bod 4.6).

Příznaky VTE (hluboká žilní trombóza a plicní embolie)

V případě příznaků by mělo být ženě doporučeno, aby vyhledala naléhavou lékařskou péči a informovala lékaře, že užívá CHC.

Příznaky hluboké žilní trombózy (DVT) mohou zahrnovat:

- jednostranný otok nohy a/nebo chodidla nebo podél žíly v noze;
- bolest nebo citlivost v noze, která může být pocíťována pouze vstojem nebo při chůzi;
- zvýšenou teplotu postižené nohy, zarudnutí nebo změnu barvy kůže nohy.

Příznaky plicní embolie (PE) mohou zahrnovat:

- náhlý nástup nevysvětlitelné dušnosti nebo rychlého dýchání;
- náhlý kašel, který může být spojený s hemoptýzou;
- ostrou bolest na hrudi;

- těžké točení hlavy nebo závrať;
- rychlý nebo nepravidelný srdeční tep.

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

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

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

Riziko arteriálního tromboembolismu (ATE)

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

Rizikové faktory ATE

Riziko arteriálních tromboembolických komplikací nebo cerebrovaskulární příhody u uživatelů CHC se zvyšuje u žen s rizikovými faktory (viz tabulka). Přípravek Lusienne je kontraindikován, pokud má žena jeden závažný rizikový faktor nebo více rizikových faktorů ATE, které pro ni představují riziko arteriální trombózy (viz bod 4.3). Pokud má žena více než jeden rizikový faktor, je možné, že zvýšení rizika je vyšší než součet jednotlivých faktorů – v tomto případě by mělo být zváženo její celkové riziko. Pokud je poměr přínosů a rizik považován za negativní, neměla by být CHC předepisována (viz bod 4.3).

Tabulka: Rizikové faktory ATE

Rizikový faktor	Poznámka
Vyšší věk	Zvláště nad 35 let
Kouření	Ženě by mělo být doporučeno, aby nekouřila, pokud chce používat CHC. Ženám ve věku nad 35 let, které dále kouří, by mělo být důrazně doporučeno, aby používaly jinou metodu antikoncepce.
Hypertenze	
Obezita (index tělesné hmotnosti nad 30 kg/m ²)	Při zvýšení BMI se významně zvyšuje riziko. Zvláště důležité u žen s dalšími rizikovými faktory
Pozitivní rodinná anamnéza (arteriální tromboembolismus kdykoli u sourozence nebo rodiče, zvláště v relativně nízkém věku např. do 50 let věku).	Pokud je suspektní hereditární predispozice, měla by být žena odeslána k odborníkovi na konzultaci před rozhodnutím o používání jakékoli CHC
Migréna	Zvýšení frekvence nebo závažnosti migrény během používání CHC (což může být prodromální známka cévní mozkové příhody) může být důvodem okamžitého ukončení léčby

Další onemocnění související s nežádoucími cévními příhodami	Diabetes mellitus, hyperhomocysteinémie, chlopenní srdeční vada a fibrilace síní, dyslipoproteinémie a systémový lupus erythematodes.
--	---

Příznaky ATE

V případě příznaků by mělo být ženě doporučeno, aby vyhledala naléhavou lékařskou péči a informovala lékaře, že užívá CHC.

Příznaky cévní mozkové příhody mohou zahrnovat:

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

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

Příznaky infarktu myokardu (IM) mohou zahrnovat:

- bolest, nepříjemný pocit, tlak, těžkost, pocit stlačení nebo plnosti na hrudi, v paži nebo pod hrudní kostí;
- nepříjemný pocit vystřelující do zad, čelisti, hrdla, paže, žaludku;
- pocit plnosti, poruchu trávení nebo dušení;
- pocení, nauzeu, zvracení nebo závratě;
- extrémní slabost, úzkost nebo dušnost;
- rychlý nebo nepravidelný srdeční tep.

Zvýšení hladiny ALT

Během klinických studií u pacientek léčených pro virovou hepatitidu typu C (HCV) léčivými přípravky obsahujícími ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir s ribavirinem nebo bez ribavirinu došlo ke zvýšení aminotransferázy (ALT) na více než 5násobek horní hranice normálních hodnot (ULN) výrazně častěji u žen, které užívaly přípravky obsahující ethinylestradiol, jako jsou kombinovaná hormonální kontraceptiva (CHC). Zvýšení aminotransferázy (ALT) bylo navíc také pozorováno u pacientek léčených glekaprevirem/pibrentasvirem, a to zejména u žen, které užívaly léčivé přípravky obsahující ethinylestradiol, jako jsou kombinovaná hormonální kontraceptiva (CHC) (viz body 4.3 a 4.5).

Tumory

Karcinom děložního čípku

V některých epidemiologických studiích bylo uvedeno zvýšené riziko karcinomu děložního hrdla při dlouhodobém užívání COC, ale stále pokračují spory o tom, do jaké míry toto zjištění souvisí s vedlejšími vlivy sexuálního chování a dalšími faktory, jako je lidský papillomavirus (HPV).

Rakovina prsu

Meta-analýza z 54 epidemiologických studií hovoří o lehce zvýšeném relativním riziku (RR = 1,24) diagnózy karcinomu prsu u žen, které právě užívají COC. Toto zvýšené riziko postupně klesá během 10 let po ukončení užívání COC. Vzhledem k tomu, že karcinom prsu je vzácný u žen do 40 let, zvýšení počtu diagnostikovaných karcinomů prsu u současných a dřívějších uživatelék COC je malé ve vztahu k celkovému riziku karcinomu prsu.

Tyto studie neposkytují důkaz kauzality. Příčinou pozorovaného zvýšení rizika karcinomu prsu u uživatelék COC může být časnější diagnóza, biologický účinek COC nebo kombinace obojího. Karcinom prsu diagnostikovaný u současných nebo minulých uživatelék bývá klinicky méně pokročilý než karcinom u žen, které COC nikdy neužívaly.

Jaterní tumory

Ve vzácných případech byly u uživatelky COC diagnostikovány benigní jaterní tumory a ještě vzácněji maligní jaterní tumory. V ojedinělých případech vedly tyto tumory k život ohrožujícímu nitrobřišnímu krvácení. Objeví-li se silná bolest v nadbřišku, zvětšení jater nebo známky nitrobřišního krvácení u ženy užívající COC, je třeba v diferenciální diagnóze vzít v úvahu možnost hepatálního tumoru.

Ostatní stavy

U žen, které trpí hypertriglyceridemií, nebo které mají toto onemocnění v rodinné anamnéze, může být v průběhu užívání kombinovaných perorálních kontraceptiv zvýšené riziko pankreatitidy.

Prerušování užívání přípravku Lusienne může být nevyhnutelné při akutních a chronických poruchách jaterních funkcí na dobu, než se markery jaterních funkcí vrátí k normálním hodnotám. Steroidní hormony se mohou špatně metabolizovat u pacientů s poruchou jater.

Přestože bylo u mnoha žen užívajících kombinovaná perorální kontraceptiva zaznamenáno lehké zvýšení krevního tlaku, klinicky významný vzestup je vzácný. Pokud se v průběhu užívání COC objeví přetrvávající klinická hypertenze, COC musí být vysazeno a hypertenze léčena. Pokud se uzná za vhodné, může být kombinované perorální kontraceptivum opět nasazeno, jestliže lze antihypertenzní terapií dosáhnout normálních hodnot krevního tlaku.

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

COC mohou mít vliv na periferní rezistenci na inzulín a na glukosovou toleranci. Proto musí být diabetičky, zvláště na začátku užívání COC, pečlivě sledovány.

U souvislosti s užíváním COC bylo hlášeno zhoršení endogenní deprese, epilepsie (viz bod 4.5 interakce), Crohnovy choroby a ulcerativní kolitidy.

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

Rostlinné přípravky obsahující třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*) by neměly být používány během užívání přípravku Lusienne vzhledem k riziku snížení plazmatických koncentrací a snížení klinických účinků přípravku Lusienne (viz bod 4.5).

Depresivní nálada a deprese jsou dobře známé nežádoucí účinky užívání hormonální antikoncepce (viz bod 4.8). Deprese může být těžká a je známým rizikovým faktorem sebevražedného chování a sebevražd. Ženám je třeba doporučit, aby se v případě změny nálady a příznaků deprese obrátily na svého lékaře, a to včetně období krátce po zahájení léčby.

Přípravek Lusienne obsahuje laktosu. Pacientky se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento přípravek užívat.

Lékařské vyšetření/sledování

Před prvním užíváním nebo znovuzahájením užívání přípravku Lusienne by měla být získána kompletní anamnéza (včetně rodinné anamnézy) a musí být vyloučeno těhotenství. Měl by se změřit krevní tlak a mělo by být provedeno tělesné vyšetření při zvažování kontraindikací (viz bod 4.3) a upozornění (viz bod 4.4). Je důležité, aby byla žena upozorněna na informace o žilní a arteriální trombóze, včetně rizika

přípravku Lusienne v porovnání s dalšími typy CHC, na příznaky VTE a ATE, známé rizikové faktory a co by měla dělat v případě suspektní trombózy.

Žena by také měla být informována, aby si pečlivě přečetla příbalovou informaci pro uživatele a aby dodržovala uvedené instrukce. Frekvence a povaha vyšetření by měly být založeny na stanovených postupech a upraveny podle individuálních potřeb ženy.

Ženy je třeba upozornit, že je orální kontraceptiva nechrání před HIV infekcí (AIDS) ani dalšími pohlavně přenosnými chorobami.

Snížení účinnosti

Účinnost COC může být snížena např. při vynechání tablety, v případě gastrointestinálních poruch během užívání aktivních tablet (viz bod 4.2), nebo současně užívaných léků (viz bod 4.5).

Snížení kontroly cyklu

Při užívání všech COC se může objevit nepravidelné krvácení (špinění nebo krvácení z průniku), především během prvních měsíců užívání. Z toho důvodu má hledání příčiny nepravidelného krvácení smysl až po adaptačním intervalu přibližně tří cyklů.

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

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

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

Farmakodynamické interakce

Současné podávání s léčivými přípravky obsahujícími ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir s ribavirinem nebo bez ribavirinu nebo léčivými přípravky obsahujícími glekaprevir/pibrentasvir může zvýšit riziko zvýšení ALT (viz body 4.3 a 4.4).

Proto je třeba užitelky přípravku Lusienne před zahájením léčby tímto kombinovaným léčebným režimem převést na alternativní antikoncepční metodu (například kontracepci obsahující jen gestagen nebo nehormonální metody antikoncepce). Přípravek Lusienne je možné znovu začít užívat 2 týdny po ukončení léčby tímto kombinovaným léčebným režimem.

Účinky jiných léčivých přípravků na přípravek Lusienne

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

Postup

Indukce enzymů může být pozorována již po několika dnech léčby. Maximální indukce enzymů je obvykle pozorována během několika týdnů. Po ukončení léčby může indukce enzymů přetrvávat po dobu okolo 4 týdnů.

Krátkodobá léčba

Ženy, které se léčí některým z enzymy indukujících léků, by měly přechodně používat navíc k COC bariérovou metodu kontracepce nebo jinou metodu kontracepce. Bariérová metoda musí být používána po celou dobu léčby souběžně podávaným lékem a dalších 28 dní po ukončení léčby.

Jestliže léčba zasáhne do období ukončení užívání tablet COC ze stávajícího blistru, pak by další blistr COC měl být načat ihned po předchozím bez obvyklého intervalu bez užívání tablet.

Dlouhodobá léčba

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

Látky zvyšující clearance COC (snižují účinnost COC indukci enzymů) například:

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

V literatuře byly popsány následující interakce:

Látky s různými účinky na clearance COC

Při souběžném užívání společně s COC mnoho kombinací inhibitorů HIV proteázy a nenukleosidových inhibitorů reverzní transkriptázy včetně kombinací s HCV inhibitory může zvýšit či snížit koncentrace estrogenu nebo progesteronu. Účinek těchto změn může být v některých případech klinicky významný.

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

Účinky přípravku Lusienne na jiné léčivé přípravky

Perorální kontraceptiva mohou ovlivnit metabolismus jiných léčivých látek. Mohou jejich plasmatické a tkáňové koncentrace buď zvyšovat (např. u cyklosporinu), nebo snižovat (např. u lamotriginu).

Laboratorní vyšetření

Užívání kontracepčních steroidů může ovlivnit výsledky některých laboratorních testů, včetně biochemických parametrů jaterních, štítné žlázy, adrenálních a renálních funkcí, plasmatických hladin proteinů (vazebných) např. kortikosteroid vázící globulin a lipid/lipoproteinové frakce, parametrů metabolismu uhlovdanů a parametrů koagulace a fibrinolýzy. Změny však obvykle zůstávají v rozmezí normálních laboratorních hodnot.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Přípravek Lusienne se nemá užívat během těhotenství (viz bod 4.3). Pokud během užívání přípravku Lusienne dojde k otěhotnění, další užívání musí být okamžitě ukončeno.

Rozsáhlé epidemiologické studie však nezaznamenaly zvýšené riziko vrozených vad u dětí narozených ženám užívajícím kombinovaná perorální kontraceptiva (COC) před otěhotněním, ani teratogenní vliv COC neúmyslně užívaných v časném těhotenství.

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

Kojení

Kojení může být ovlivněno COC, která mohou snižovat množství a měnit složení mateřského mléka. Malá množství kontracepčních steroidů a/nebo jejich metabolitů mohou být vylučována do mléka během jejich užívání a bylo hlášeno několik nepříznivých účinků na dítě, včetně žloutenky a zvětšení prsou. Tato množství mohou mít vliv na dítě. Z tohoto důvodu se užívání COC obecně nedoporučuje, dokud matka dítě zcela neodstaví.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Lusienne nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Popis vybraných nežádoucích účinků

Zvýšené riziko arteriálních a žilních trombotických a tromboembolických příhod, včetně infarktu myokardu, mrtvice, přechodných ischemických záchvatů, žilní trombózy a plicní embolie byla pozorována u žen užívajících CHC, které jsou podrobněji popsány v bodě 4.4.

Nejčastější hlášené nežádoucí účinky (>1/10) jsou nepravidelné krvácení, nevolnost, zvýšení tělesné hmotnosti, prsů a bolest hlavy. Vyskytují se obvykle na začátku léčby a jsou přechodné.

Třída systémových orgánů	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$)	Vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1\ 000$)	Velmi vzácné ($< 1/10\ 000$)
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy Nervozita			Chorea
Poruchy oka	Intolerance kontaktních čoček Poruchy zraku			
Poruchy ucha			Otoskleróza	
Gastrointestinální poruchy	Nauzea	Zvracení	Žlučové kameny	Pancreatitis
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Akné		Chloasma	
Poruchy metabolismu a výživy		Hyperlipidémie		
Cévní poruchy	Migréna	Zvýšení krevního tlaku	VTE ATE	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Zvýšení tělesné hmotnosti Zadržování tekutin			
Poruchy imunitního systému			Lupus erythematodes	
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Nepravidelné krvácení Amenorrhoea Hypomenorrhoea Citlivost prsů		Změny vaginálního sekretu	
Psychiatrické poruchy	Změny libida Deprese Podrážděnost			

Následují závažné nežádoucí účinky, které byly popsány u žen užívajících COC, viz bod 4.3 a 4.4.

- Žilní tromboembolie, tj. hlubokých žil dolních končetin nebo pánevní žilní trombóza a plicní embolie.
- Arteriální tromboembolické poruchy.
- Nádory jater.
- Poruchy kůže a podkoží: chloasma.

U uživatelů perorálních kontraceptiv je lehce zvýšena frekvence diagnózy rakoviny prsu. Protože rakovina prsu je vzácná u žen pod 40 let věku, počet případů navíc je malý ve vztahu k celkovému riziku rakoviny prsu. Kauzální vztah ke kombinovaným perorálním kontraceptivům není znám. Další informace viz body 4.3 a 4.4.

Interakce

Krvácení z průniku a/nebo k selhání kontracepce může být výsledkem interakcí jiných léků (induktory enzymů) s perorální kontracepcí (viz bod 4.5).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

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

4.9 Předávkování

S předávkováním přípravkem Lusienne nejsou dosud žádné zkušenosti. V souvislosti s předávkováním by se v tomto případě mohly vyskytnout tyto příznaky: nevolnost, zvracení a vaginální krvácení. Neexistují žádná antidota a další léčba by měla být symptomatická.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina (ATC): hormonální kontraceptiva pro systemické užití; progestageny a estrogeny, fixní kombinace

ATC kód: G03AA10

Celkový Pearl index (těhotenství v důsledku selhání metody + těhotenství z důvodu selhání pacienta) pro ethinylestradiol/gestoden 20/75 µg je 0,31 (95% CI 0,59). Pearl index pro selhání metody je 0,16 (95% CI 0,36)

Antikoncepční účinek COC je založen na interakci různých faktorů, z nichž inhibice ovulace a změny endometria jsou považovány za nejdůležitější.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Gestoden

Absorpce

Perorálně podaný gestoden je rychle a úplně absorbován. Po jednotlivé perorální dávce je přibližně do 1 hodiny dosaženo maximální koncentrace v séru 4 ng/ml. Biologická dostupnost je přibližně 99 %.

Distribuce

Gestoden je vázán na sérový albumin a na globulin vážící pohlavní hormony (SHBG). Pouze 1-2 % z celkového množství gestodenu v séru se vyskytuje jako volný steroid, přičemž 50-70 % je specificky vázán na SHBG. Ethinylestradiolem indukované zvýšení SHBG v séru ovlivňuje distribuci sérových proteinů, což způsobuje zvýšení podílu gestodenu vázaného na SHBG a snížení podílu vázaného albumin. Zdánlivý distribuční objem gestodenu je 0,7 l/kg.

Biotransformace

Gestoden je úplně metabolizován. Metabolická clearance séra je 0,8 ml/min/kg. Při užívání gestodenu s ethinylestradiolem nedochází k žádné interakci.

Eliminace

Hladina gestodenu v séru klesá ve dvou fázích. Terminální dispoziční fáze je charakterizována poločasem 12 - 15 hodin.

Gestoden není vylučován nezměněný. Jeho metabolity jsou vylučovány močí a žlučí v poměru 6:4.

Poločas vylučování metabolitů je přibližně 1 den.

Farmakokinetický/farmakodynamický vztah

Farmakokinetika gestodenu je ovlivněna hladinou SHBG v séru, která se zvyšuje třikrát, je-li podávána současně s ethinylestradiolem. Při denním příjmu se hladina gestodenu v séru zvyšuje na zhruba čtyřnásobek hodnoty jednotlivé dávky a dosahuje rovnovážného stavu ve druhé polovině léčebného cyklu.

Ethinylestradiol

Absorpce

Při perorálním dávkování se ethinylestradiol rychle a zcela vstřebává. Maximální plazmatická koncentrací 80 µg/ml je dosažena do 1 až 2 hodiny. Absolutní biologická dostupnost vyplývající z pre-systémové konjugace a first-pass efektu je přibližně 60 %.

Distribuce

V průběhu kojení 0,02% denní mateřské dávky přechází do mateřského mléka.

Ethinylestradiol se výrazně, ale nespecificky váže na albumin (cca 98,5) a indikuje nárůst sérových koncentrací SHBG. Zdánlivý distribuční objem je přibližně 5 l/kg.

Biotransformace

Ethinylestradiol podléhá pre-systémové konjugaci ve sliznici tenkého střeva v játrech. Ethinylestradiol je primárně metabolizován aromatickou hydroxylací, ale je vytvářeno velké množství hydroxylovaných a metylovaných metabolitů a tyto jsou přítomny jako ve formě jako volné metabolity nebo konjugované s kyselinou glukuronovou a sírovou. Metabolická clearance je přibližně 5 ml/min/kg.

Eliminace

Sérové hladiny ethinylestradiolu klesají ve dvou distribučních fázích, terminální fáze je charakterizována poločasem 24 hodin. Nezměněný ethinylestradiol není vylučován, ale jeho metabolity jsou vylučovány močí a žlučí v poměru 4:6. Poločas vylučování metabolitů je přibližně 1 den.

Farmakokinetický/ farmakodynamický vztah

Ustáleného stavu se dosahuje po 3-4 dnech a sérové hladiny ethinylestradiolu jsou 30-40 % vyšší než v jednorázové dávce.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ethinylestradiol a gestoden nejsou genotoxické. Studie karcinogenity se samostatným ethinylestradiolem nebo v kombinaci s nejrůznějšími gestageny neprokazují žádné konkrétní karcinogenní riziko pro ženy při užívání dle indikací pro antikoncepci. Je však nutno mít na paměti, že pohlavní hormony mohou zrychlovat růst určitých hormonálně závislých tkání a tumorů.

Studie reprodukční toxicity na plodnost, vývoj plodu nebo schopnost reprodukce se samostatným ethinylestradiolem nebo v kombinaci s gestageny neprokázaly žádné nežádoucí účinky na člověka při doporučeném užívání.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

monohydrát laktosy
mikrokrytalická celulóza
providon K-30
magnesium-stearát
draselná sůl polakrilinu

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C. Uchovávejte blistr v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Průhledný až lehce neprůhledný PVC/PVDC/Al blistr.

Velikost balení:

1x21 tablet
3x21 tablet
6x21 tablet

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

17/117/15-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 4. 3. 2015

Datum prodloužení registrace: 21. 6. 2019

10. DATUM REVIZE TEXTU

1. 8. 2021