

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Ardiena 2 mg/0,03 mg potahované tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

*21 bílých (aktivních) potahovaných tablet:*

Jedna potahovaná tableta obsahuje 2 mg dienogestu a 0,03 mg ethinylestradiolu.

Pomocná látka se známým účinkem: laktosa (57,85 mg)

*7 zelených (neaktivních) potahovaných tablet (tablety placebo):*

Tablety neobsahují léčivé látky.

Pomocná látka se známým účinkem: laktosa (52,72 mg)

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Aktivní tableta: bílá, kulatá, potahovaná tableta o průměru přibližně 5,0 mm.

Tableta placebo: zelená, kulatá, potahovaná tableta o průměru přibližně 5,0 mm.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

- Perorální kontracepce.
- Léčba středně závažné formy akné, pokud selhala odpovídající lokální léčba, nebo léčba perorálně podávanými antibiotiky u žen, které si zvolily užívání perorální kontracepce.

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

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Při správném užívání perorálních kontraceptiv se jejich selhání pohybuje okolo 1 % za rok. Pokud dojde k zapomenutí užití tablety nebo se tablety užívají nesprávným způsobem, četnost selhání se může zvýšit.

### **Jak užívat přípravek Ardiena**

Tablety se užívají každý den přibližně ve stejnou dobu. Užívají se vcelku a zapíjejí se podle potřeby tekutinou. Jedna potahovaná tableta přípravku Ardiena se užívá 28 po sobě následujících dnů. První tableta odpovídá takovému dni v týdnu, ve kterém se přípravek začne užívat a jak je uvedeno na blistru (např. "Po" v pondělí).

Tablety se užívají v pořadí naznačeném šipkami, dokud není blistr prázdný.

Užívání tablet je kontinuální. Každý následující blistr začíná den po ukončení užívání tablet z předešlého blistru. Ke krvácení z vysazení obvykle dojde 2. až 3. den užívání zelených tablet placebo (poslední řada) a nemusí být ukončeno v době zahájení užívání z dalšího blistru.

Ke zjevnému zlepšení akné obvykle dochází po nejméně třech měsících léčby; po šesti měsících léčby byla uváděna další úprava stavu. Za 3-6 měsíců od zahájení léčby je třeba ženy vyšetřit. Vyšetření je pak nutné v pravidelných intervalech opakovat, aby se ověřilo, zda je pokračování léčby stále potřebné.

Vhodné je dlouhodobé užívání při respektování zásad platných pro indikaci kontracepce.

### **Jak zahájit užívání přípravku Ardiena**

- Nepředcházelo-li užívání hormonální kontracepce v předchozím měsíci

Užívání přípravku Ardiena se zahájí první den přirozeného menstruačního cyklu ženy (tj. první den menstruačního krvácení).

Pokud je užívání tablet zahájeno během 2. až 5. dne, doporučuje se během prvních 7 dnů navíc použít bariérovou metodu kontracepce.

- Přejít z jiné kombinované hormonální kontracepce (kombinovaná perorální kontracepce), vaginálního kroužku nebo transdermální náplasti:

Žena má zahájit užívání přípravku Ardiena nejlépe hned následující den po užití poslední tablety obsahující hormon předchozího kombinovaného perorálního kontraceptiva. Nejpozději však v den následující po obvyklém intervalu bez užívání tablet, nebo po období užívání neaktivních tablet předchozí kombinované hormonální kontracepce. V případě vaginálního kroužku nebo transdermální náplasti má žena zahájit užívání přípravku Ardiena nejlépe v den jejich odstranění a nejpozději v den, kdy by mělo dojít k jejich další aplikaci.

- Přejít z kontracepční metody obsahující pouze progestagen (minipilulka, implantát, injekce) nebo nitroděložního systému uvolňujícího progestagen (IUS):

Pokud žena užívala minipilulky, může být převedena v kterýkoli den v týdnu, který jí vyhovuje; při přechodu z implantátu nebo IUS musí užívání přípravku Ardiena zahájit v den jejich vyjmutí; při přechodu z injekční formy má být užívání zahájeno v období další plánované injekce. Ve všech případech se během prvních 7 dnů doporučuje navíc použít nehormonální metodu kontracepce (bariérovou metodu).

- Užívání po potratu v prvním trimestru  
Žena může zahájit užívání přípravku Ardiena okamžitě. Pokud tak učiní, nepotřebuje další kontracepční opatření.
- Užívání po porodu nebo po potratu ve druhém trimestru (pro používání v období kojení, viz bod 4.6).

Vzhledem ke zvýšenému riziku tromboembolických příhod v období těsně po porodu, nemá být užívání perorální kontracepce zahájeno dříve než 21. až 28. den po porodu u žen, které nekojí, nebo po potratu v druhém trimestru. Během prvních 7 dnů užívání má být navíc použita nehormonální (bariérová) metoda kontracepce. Pokud však již předtím došlo k pohlavnímu styku, je třeba před zahájením užívání přípravku vyloučit těhotenství nebo musí žena vyčkat na první menstruační krvácení.

### Délka užívání

Přípravek Ardiena může být užíván tak dlouho, dokud je požadována hormonální kontracepce a pokud užívání nezabraňují žádná zdravotní rizika (viz bod 4.4).

### Postup při vynechání tablet

Pokud není přípravek Ardiena užíván pravidelně, může být kontracepční účinnost snížena.

Placebo tablety z poslední (4.) řady blistru mohou být vynechány. Nicméně mají být vyhozeny, aby se zabránilo nechtěnému prodlužování fáze placebo tablet. Následující doporučení se týká pouze vynechání aktivních tablet.

Pokud žena zapomene užít pouze jednu tabletu, ale opozdí se o **méně než 12 hodin** oproti běžnému času užití, není kontracepční ochrana narušena. Žena musí užít tabletu okamžitě, jakmile si chybu uvědomí a další tabletu pak užije v obvyklou dobu.

Pokud se při užití tablety opozdí o **více než 12 hodin**, kontracepční ochrana může být snížena. Čím blíže je při opomenutí tablety interval užívání tablet placebo, tím je větší riziko, že žena otěhotní.

Pokud se v případě opomenutí tablety neobjeví běžné krvácení z vysazení, musí být před zahájením užívání tablet z dalšího blistru vyloučeno těhotenství.

Při vynechání tablet je třeba se řídit dvěma následujícími základními pravidly:

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

V případě vynechání aktivní tablety lze v běžné praxi poskytnout následující doporučení:

- 1. týden  
Žena užije zapomenutou tabletu okamžitě, jakmile si chybu uvědomí, i kdyby to znamenalo užití dvou tablet současně. Poté pokračuje v užívání tablet v obvyklém čase. Během následujících 7 dnů je nutno použít navíc nehormonální kontracepční metodu. Pokud došlo v předchozích 7 dnech k pohlavnímu styku, je třeba zvážit možnost otěhotnění.

- 2. týden

Žena užije zapomenutou tabletu okamžitě, jakmile si chybu uvědomí, i kdyby to znamenalo užití dvou tablet současně. Poté pokračuje v užívání tablet v obvyklém čase. Pokud žena užívala tablety pravidelně po dobu 7 dnů před první vynechanou tabletou, nejsou další kontracepční opatření nutná. Není-li tomu tak, nebo vynechala-li žena více než 1 tabletu, je třeba doporučit zvláštní kontracepční opatření po dobu 7 dnů.

- 3. týden

Vzhledem k nadcházejícímu intervalu 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. Pokud žena vynechala více než jednu tabletu, má navíc používat nehormonální kontracepční metodu, a to do té doby, dokud se neobjeví krvácení z vysazení.

1. Pokud je mezi vynechanou aktivní tabletou a poslední aktivní tabletou v blistru méně než 7 dnů, zahájí žena užívání z nového blistru okamžitě. Místo užívání zelených tablet placebo začne užívat aktivní tablety z dalšího blistru. Krvácení z vysazení se pravděpodobně dostaví až po využívání druhého balení. Během užívání však často dochází ke špinění nebo intermenstruačnímu krvácení.
2. Ženě lze také poradit, aby přerušila užívání aktivních tablet ze stávajícího blistru a zahájila užívání zelených tablet placebo. Tím vznikne interval 7 dnů bez užívání aktivních tablet, včetně dnů, kdy byly tablety vynechány, a následuje užívání dalšího balení.

### **Postup v případě gastrointestinálních potíží**

Jestliže během 3–4 hodin po užití přípravku Ardiena dojde ke zvracení, nemusí dojít k úplnému vstřebání aktivních látek a je třeba použít další kontracepční opatření. Mají se dodržovat stejná doporučení jako v případě jedné vynechané tablety (viz též bod 4.2). Pokud žena nechce změnit obvyklý způsob užívání tablet, musí si vzít náhradní tabletu z dalšího blistru. V případě přetrvávajících nebo opakujících se gastrointestinálních komplikací je nutné navíc používat nehormonální metodu kontracepce a vyhledat lékaře.

### **Oddálení nebo posunutí krvácení z vysazení**

Přeje-li si žena oddálit krvácení, musí pokračovat v užívání tablet z dalšího balení přípravku Ardiena bez užívání zelených tablet placebo. Krvácení z vysazení může být oddáleno na tak dlouho, jak si žena přeje, ne však déle než do konce užívání druhého balení. Během tohoto období často dochází ke špinění nebo intermenstruačnímu krvácení. Po normálním sedmidenním užívání zelených tablet placebo pak užívání přípravku Ardiena pokračuje jako obvykle.

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 užívání zelených tablet placebo 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 balení k intermenstruačnímu krvácení a špinění (podobně jako při oddálení periody).

### **Zvláštní skupiny uživatelů**

### ***Pediatrická populace***

Přípravek Ardiena je indikován pro použití pouze po menarche.

### ***Starší ženy***

Neuplatňuje se. Přípravek Ardiena není indikován po menopauze.

### ***Porucha funkce jater***

Přípravek Ardiena je kontraindikován u žen s těžkou poruchou funkce jater. Viz také bod 4.3 Kontraindikace.

### ***Porucha funkce ledvin***

Použití přípravku Ardiena nebylo studováno u žen s poruchou funkce ledvin. Dostupné údaje nenaznačují nutnost změny v používání u této populace žen.

### **Způsob podání**

Perorální podání.

## **4.3 Kontraindikace**

Kombinovaná hormonální kontracepce (CHC) se nesmí používat u následujících stavů.

Pokud se některý z těchto stavů objeví poprvé v průběhu užívání kombinovaného perorálního kontraceptiva, užívání přípravku je třeba okamžitě ukončit.

- Přítomnost nebo riziko žilního tromboembolismu (VTE)
  - žilní tromboembolismus - současný žilní tromboembolismus (léčený pomocí antikoagulancií) nebo anamnéza VTE (např. hluboká žilní trombóza [DVT] nebo plicní embolie [PE]);
  - známá dědičná nebo získaná predispozice pro žilní tromboembolismus, jako je rezistence na APC (včetně faktoru V Leiden), deficit antitrombinu III, deficit proteinu C, deficit proteinu S;
  - velký chirurgický výkon s déletrvající imobilizací (viz bod 4.4);
  - vysoké riziko žilního tromboembolismu v důsledku přítomnosti více rizikových faktorů (viz bod 4.4).
- Přítomnost nebo riziko arteriálního tromboembolismu (ATE)
  - arteriální tromboembolismus - současný arteriální tromboembolismus, anamnéza arteriálního tromboembolismu (např. infarkt myokardu) nebo prodromální stav (např. angina pectoris);
  - cerebrovaskulární onemocnění - současná cévní mozková příhoda, anamnéza cévní mozkové příhody nebo prodromálního stavu (např. tranzitorní ischemická ataka, TIA);
  - známá hereditární nebo získaná predispozice k arteriálnímu tromboembolismu, jako je hyperhomocysteinemie a antifosfolipidové protilátky (antikardiolipinové protilátky, lupus antikoagulans);
  - anamnéza migrény s fokálními neurologickými příznaky;
  - vysoké riziko arteriálního tromboembolismu v důsledku vícečetných rizikových faktorů (viz bod 4.4) nebo přítomnosti jednoho závažného rizikového faktoru, jako je:
    - diabetes mellitus s cévními příznaky;
    - závažná hypertenze;
    - závažná dyslipoproteinemie.

- 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).
- Přítomnost pohlavními steroidy ovlivnitelných malignit (pohlavních orgánů nebo prsů) nebo podezření na ně.
- Vaginální krvácení s nediagnostikovanou příčinou.
- Těhotenství nebo podezření na ně.
- Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

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

#### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

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

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

##### Oběhové poruchy

#### **Riziko žilního tromboembolismu (VTE)**

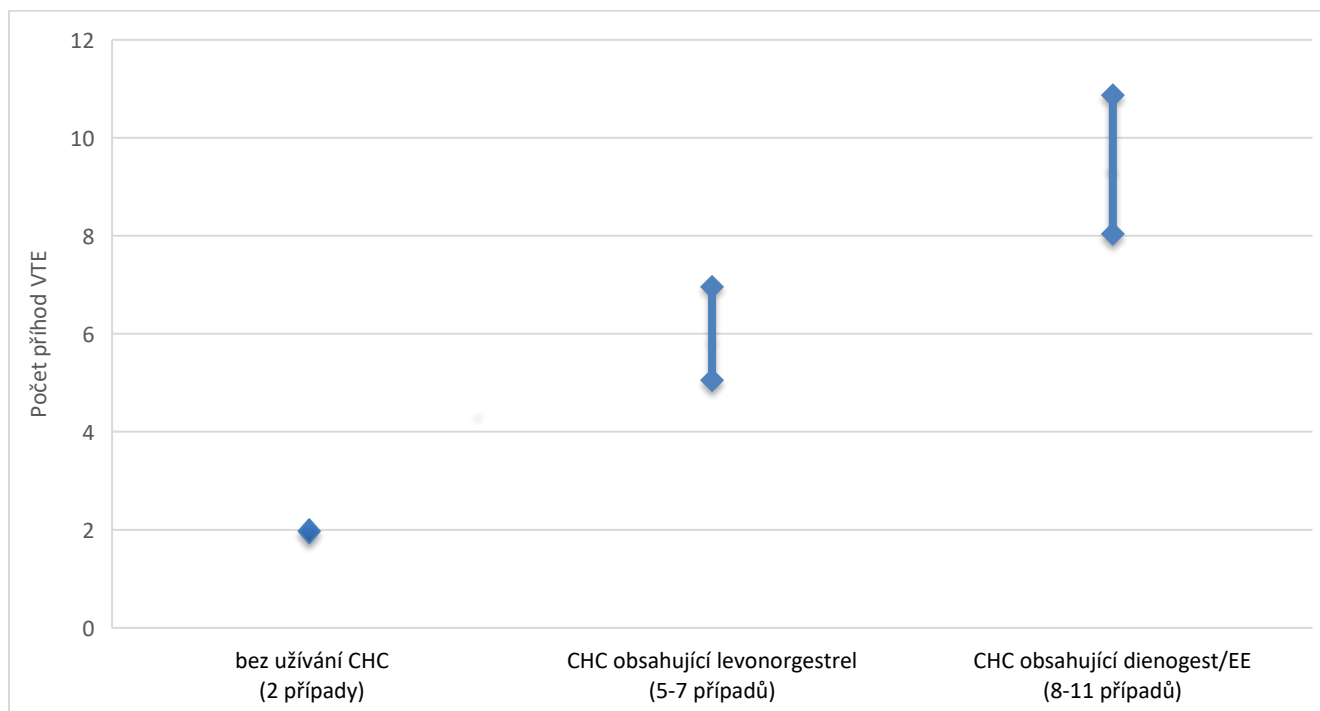
Užívání jakékoli kombinované hormonální kontracepce (CHC) zvyšuje riziko žilního tromboembolismu (VTE) ve srovnání s jejím neužíváním. **Přípravky, které obsahují levonorgestrel, norgestimát nebo norethisteron jsou spojovány s nejnižším rizikem VTE.** Jiné přípravky, jako například přípravek Ardiena, mohou mít vyšší hladinu rizika až 1,6krát. Rozhodnutí používat jakýkoli přípravek jiný než ten, který má nejnižší riziko VTE, má být učiněno po diskusi se ženou, aby se zajistilo, že rozumí riziku VTE u přípravku Ardiena, 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 10 000 vyvine VTE v průběhu jednoho roku. U každé jednotlivé ženy však může být riziko daleko vyšší v závislosti na jejích základních rizikových faktorech (viz níže).

Epidemiologické studie u žen, které užívají nízkou dávkou kombinované perorální kontracepce (< 50 µg ethinylestradiolu) ukázaly, že z 10 000 žen se přibližně u 6 až 12 vyvine VTE během jednoho roku. Odhaduje se, že z 10 000 žen, které užívají CHC obsahující levonorgestrel se asi u 6 vyvine VTE během jednoho roku<sup>1</sup>.

Odhaduje se, že z 10 000 žen, které používají CHC obsahující dienogest a ethinylestradiol, se asi u 8 až 11 žen vyvine VTE během jednoho roku<sup>2</sup>.

Tento počet VTE za rok je menší, než počet očekávaný u žen během těhotenství nebo po porodu. VTE může být fatální v 1-2 % případů.

#### **Počet příhod VTE na 10 000 žen během jednoho roku**



<sup>1</sup> Střední bod rozmezí 5-7 na 10 000 WY (žen-roků) na základě relativního rizika pro CHC obsahující levonorgestrel oproti jejímu nepoužívání přibližně 2,3 až 3,6

<sup>2</sup> Údaje z meta-analýzy odhadují, že riziko VTE u uživatelů přípravku Ardiena je mírně zvýšené ve srovnání s rizikem u uživatelů COC obsahující levonorgestrel (poměr rizik byl 1,57 s rizikem v rozmezí od 1,07 do 2,30).

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

### **Rizikové faktory VTE**

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

Přípravek Ardiena je kontraindikován, pokud má žena více rizikových faktorů, které pro ni představují vysoké riziko žilní trombózy (viz bod 4.3). Pokud má žena více než jeden rizikový faktor, je možné, že zvýšení rizika je vyšší než součet jednotlivých faktorů - v tomto případě má být zváženo její celkové riziko VTE. Pokud je poměr přínosů a rizik považován za negativní, nesmí být CHC předepisována (viz bod 4.3).

**Tabulka: Rizikové faktory VTE**

<b>Rizikový faktor</b>	<b>Poznámka</b>
Obezita (index tělesné hmotnosti nad 30 kg/m <sup>2</sup> )	Při zvýšení BMI se významně zvyšuje riziko.  Zvláště důležité je zvážit, zda jsou také přítomny další rizikové faktory.
Prodloužená imobilizace, velký chirurgický výkon, jakýkoli chirurgický výkon na dolních končetinách a v oblasti pánve, neurochirurgický výkon 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 náplasti/pilulky/kroužku (v případě plánovaného chirurgického výkonu minimálně 4 týdny předem) a nezahajovat užívání do dvou týdnů po kompletní remobilizaci. Má se použít další antikoncepční metoda pro zabránění nechtěnému těhotenství.  Antitrombotická léčba má být zvážena, pokud přípravek Ardiena nebyl předem vysazen.
Pozitivní rodinná anamnéza (žilní tromboembolismus kdykoli u sourozence nebo rodiče, zvláště v relativně nízkém věku např. do 50 let věku).	Pokud je suspektní hereditární predispozice, má být žena před rozhodnutím o používání jakékoli CHC odeslána k odborníkovi na konzultaci
Další onemocnění související s VTE	Zhoubné onemocnění, systémový lupus erythematoses, hemolyticko-uremický syndrom, chronické zánětlivé onemocnění střev (Crohnova choroba nebo ulcerózní kolitida) a srpkovitá anemie
Vyšší věk	Zvláště nad 35 let

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

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

### **Příznaky VTE (hluboká žilní trombóza a plicní embolie)**

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

Příznaky hluboké žilní trombózy (DVT) mohou zahrnovat:

- jednostranný otok dolní končetiny nebo podél žíly dolní končetiny;
- bolest nebo citlivost v dolní končetině, která může být pocíťována pouze vstojе nebo při chůzi;
- zvýšenou teplotu postižené dolní končetiny, zarudnutí nebo změnu barvy kůže dolní končetiny.

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 závratě;
- 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 Ardiena je kontraindikován, pokud má žena jeden závažný rizikový faktor nebo více rizikových faktorů ATE, které pro ni představují riziko arteriální trombózy (viz bod 4.3). Pokud má žena více než jeden rizikový faktor, je možné, že zvýšení rizika je vyšší než součet jednotlivých faktorů - v tomto případě má být zváženo její celkové riziko. Pokud je poměr přínosů a rizik považován za negativní, nesmí být CHC předepisována (viz bod 4.3).

**Tabulka: Rizikové faktory ATE**

<b>Rizikový faktor</b>	<b>Poznámka</b>
Vyšší věk	Zvláště nad 35 let
Kouření	Ženě má být doporučeno, aby nekouřila, pokud chce používat CHC. Ženám ve věku nad 35 let, které dále kouří, má být důrazně doporučeno, aby používaly jinou metodu antikoncepce.
Hypertenze	
Obezita (index tělesné hmotnosti nad 30 kg/m <sup>2</sup> )	Při zvýšení BMI se významně zvyšuje riziko. Zvláště důležité u žen s dalšími rizikovými faktory
Pozitivní rodinná anamnéza (arteriální tromboembolismus kdykoli u sourozence nebo rodiče, zvláště v relativně nízkém věku např. do 50 let věku).	Pokud je suspektní hereditární predispozice, má být žena odeslána k odborníkovi na konzultaci před rozhodnutím o používání jakékoli CHC

Migréna	Zvýšení frekvence nebo závažnosti migrény během používání CHC (což může být prodromální známka cévní mozkové příhody) může být důvodem okamžitého ukončení léčby
Další onemocnění související s nežádoucími cévními příhodami	Diabetes mellitus, hyperhomocysteinemie, chlopenní srdeční vada a fibrilace síní, dyslipoproteinemie a systémový lupus erythematodes.

### **Příznaky ATE**

V případě příznaků má 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 dolní končetiny, 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 vyzařující do zad, čelisti, hrdla, paže, žaludku;
- pocit plnosti, poruchu trávení nebo dušení;
- pocení, nauzeu, zvracení nebo závratě;
- extrémní slabost, úzkost nebo dušnost;
- rychlý nebo nepravidelný srdeční tep.

### Nádory

#### **Karcinom děložního hrdla**

Některé epidemiologické studie ukázaly, že dlouhodobé užívání kombinovaných perorálních kontraceptiv (>5 let; COC) ženami infikovanými lidským papilomavirem (HPV) představuje rizikový faktor pro rozvoj karcinomu cervixu. Nicméně dosud není jasné, do jaké míry je tento výsledek ovlivněn dalšími faktory (například rozdíly v počtu sexuálních partnerů nebo v používání bariérových kontracepčních metod, screeningovému vyšetřování děložního hrdla), (viz bod 4.4).

#### **Karcinom prsu**

Meta-analýza 54 epidemiologických studií ukázala, že existuje mírně zvýšené relativní riziko (RR= 1,24) diagnózy karcinomu prsu u žen, které v současné době užívají COC. Zvýšené riziko postupně mizí do deseti let po ukončení užívání COC. Protože karcinom prsu je u žen mladších 40 let vzácný, je zvýšený počet diagnóz karcinomu prsu žen, které v současné době užívají nebo užívaly

kombinovanou perorální kontracepci, nízký ve srovnání s celkovým rizikem karcinomu prsu. Tyto studie neposkytují vztah kauzality. Příčinou pozorovaného zvýšení rizika karcinomu prsu u uživatelůk COC může být časnější diagnóza, biologický účinek COC nebo kombinace obojího. Karcinom prsu diagnostikovaný u současných nebo minulých uživatelůk bývá klinicky méně pokročilý než u žen, které COC nikdy neužívaly.

### ***Jaterní tumory***

V ojedinělých případech byly u uživatelůk COC hlášeny benigní jaterní adenomy nebo ještě vzácněji maligní jaterní tumory. V ojedinělých případech vedly tyto tumory k život ohrožujícímu nitrobršíšnímu krvácení. Objeví-li se silná bolest v nadbršíšku, zvětšení jater nebo známky nitrobršíšního krvácení u ženy užívající kombinovanou perorální kontracepci, je třeba v diferenciální diagnóze vzít v úvahu možnost hepatálního tumoru.

Maligní nádory mohou způsobit život ohrožující stav nebo dokonce končit fatálně.

### ***Ostatní stavy***

#### ***Pankreatitida***

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

#### ***Hypertenze***

U žen užívajících kombinovanou perorální kontracepci bylo hlášeno lehké zvýšení krevního tlaku, klinicky významný vzestup je vzácný. Ženám s anamnézou onemocnění způsobeného hypertenzí nebo s určitým renálním onemocněním má být doporučeno používání jiných kontracepčních metod a léčba hypertenze (viz body 4.3, 4.4). Uzná-li lékař za vhodné, lze COC opět nasadit, pokud je antihypertenzní terapií dosaženo normálních hodnot krevního tlaku.

#### ***Chloasma***

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

#### ***Angioedém***

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

#### ***Jaterní funkce***

Přerušení COC může být nevyhnutelné při akutních a chronických poruchách jaterních funkcí na dobu, než se markery jaterních funkcí vrátí k normálním hodnotám. Přerušení užívání COC rovněž vyžaduje recidiva cholestatické žloutenky, která se poprvé objevila v těhotenství nebo během dřívějšího užívání pohlavních steroidů.

#### ***Diabetes mellitus***

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

S užíváním COC může mít souvislost výskyt Crohnovy choroby a ulcerózní kolitidy.

### ***Nepravidelné krvácení***

Při užívání kombinovaných perorálních kontraceptiv se může objevit nepravidelné krvácení (špinění nebo intermenstruační krvácení), a to především během prvních měsíců užívání. Z toho důvodu má hledání příčiny nepravidelného krvácení smysl až po adaptačním intervalu přibližně tří cyklů.

Typ a dávka progestinu mohou hrát významnou roli. 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. Pokud jsou oba stavy vyloučeny, může žena pokračovat v užívání přípravku Ardiena nebo přejít na jinou hormonální kontracepci.

U některých žen nemusí dojít během užívání zelených tablet placebo ke krvácení z vysazení. Pokud nebyl přípravek Ardiena užíván před prvním vynechaným krvácením dle instrukcí uvedených v bodě 4.2 nebo nedošlo-li ke krvácení z vysazení dvakrát, je třeba před dalším užíváním přípravku Ardiena vyloučit těhotenství.

### ***Deprese***

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

### ***Snížení účinnosti***

Kontracepční účinnost přípravku Ardiena může být snížena

- pokud byly vynechány tablety (viz bod 4.2),
- v případě gastrointestinálních potíží (zvracení, průjem) (viz bod 4.2).
- při současném užívání dalších léků (viz bod 4.5).

Pokud je současně užívána perorální kontracepce a rostlinné přípravky s obsahem třezalky tečkované, je doporučeno používat doplňkovou nehormonální metodu kontracepce (viz bod 4.5).

### ***Lékařské vyšetření/konzultace***

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

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

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

### ***Jiné***

O zhoršení nebo prvním projevu následujících stavů se hovoří v souvislosti jak s těhotenstvím, tak s užíváním COC, ale důkaz souvislosti s užíváním COC není přesvědčivý: žloutenka a/nebo pruritus související s cholestázou, tvorba žlučových kamenů, porfýrie, systémový lupus erythematoses, hemolyticko-uremický syndrom, Sydenhamova chorea, herpes gestationis, ztráta sluchu způsobená otosklerózou.

#### Pomocné látky

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

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Poznámka: aby byly zjištěny možné interakce, mají být prostudovány souhrny údajů o přípravku současně užívaných léků.

#### **Účinky jiných léčivých přípravků na přípravek Ardiena**

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

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

#### *Krátkodobá léčba*

Ženy léčené léčivými přípravky indukujícími enzymy mají dočasně používat navíc k COC bariérovou metodu nebo jiný způsob kontracepce. Bariérová metoda musí být použita po celou dobu souběžné farmakologické léčby a následujících 28 dní po jejím ukončení.

Pokud léčba zasáhne do období ukončení užívání aktivních tablet COC ze stávajícího blistru, placebo tablety musí být vyřazeny a ihned má být zahájeno užívání dalšího blistru COC.

#### *Dlouhodobá léčba*

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

Následující interakce byly popsány v literatuře.

#### *Látky, které zvyšují clearance COC (snižující účinnost COC enzymovou indukcí), např.:*

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

#### *Látky s variabilními účinky na clearance COC*

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

Proto je třeba prostudovat informace o přípravku k souběžné léčbě HIV/HCV, aby byly identifikovány potenciální lékové interakce a příslušná doporučení. V případě jakýchkoliv pochybností mají navíc ženy léčené inhibitory proteázy nebo nenukleosidovými inhibitory reverzní transkriptázy používat bariérovou metodu kontracepce.

#### *Látky snižující clearance COC (enzymové inhibitory):*

Klinický význam potenciální interakce s enzymovými inhibitory zůstává neznámý.

Dienogest je substrátem cytochromu P450 (CYP) 3A4.

Silné a střední inhibitory CYP3A4 jako azolová antimykotika (např. itraconazol, vorikonazol, flukonazol), verapamil, makrolidy (např. klarithromycin, erythromycin), diltiazem a grapefruitový džus mohou zvýšit plasmatickou koncentraci estrogeneru nebo progestinu nebo obou hormonů.

Bylo prokázáno, že etorikoxib v dávce 60 až 120 mg/denně zvyšuje plasmatickou koncentraci ethinylestradiolu 1,4 až 1,6násobně, zejména, je-li zároveň podávána kombinovaná hormonální antikoncepce obsahující 0,035 mg ethinylestradiolu.

#### **Účinky přípravku Ardiena na jiné léčivé přípravky**

COC může ovlivňovat metabolismus některých dalších léčivých látek. Podle toho mohou být plasmatické a tkáňové koncentrace těchto látek buď zvýšeny (např. cyklosporin) nebo sníženy (např. lamotrigin).

*In vitro* je ethinylestradiol reverzibilní inhibitor CYP2C19, CYP1A1 a CYP1A2 a pevně vázaný inhibitor CYP3A4/5, CYP2C8, a CYP2J2. V klinických studiích však podávání hormonálního kontraceptiva obsahujícího ethinylestradiol nevedlo k žádnému nebo jen mírnému vzestupu plasmatické koncentrace substrátů CYP3A4 (např. midazolamu) zatímco plasmatické koncentrace substrátů CYP1A2 se mohou zvýšit mírně (např. theofylin) nebo středně (např. melatonin a tizanidin). Na základě *in vitro* údajů, je inhibice CYP enzymů dienogestem v terapeutických dávkách nepravděpodobná.

#### **Farmakodynamické interakce**

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

Proto je třeba uživatelky přípravku Ardiena před zahájením léčby tímto kombinovaným léčebným režimem převést na alternativní metodu kontracepce (např. kontracepce obsahující pouze progestagen nebo nehormonální metody). Přípravek Ardiena je možné znovu začít užívat 2 týdny po ukončení léčby tímto kombinovaným léčebným režimem.

#### *Jiné formy interakce*

#### **Laboratorní vyšetření**

Užívání kontracepčních steroidů může ovlivnit výsledky některých laboratorních testů, včetně biochemických jaterních parametrů, thyreoidálních, adrenálních a renálních funkcí, plasmatických hladin (vazebných) proteinů, např. kortikosteroidy vázající globulin a lipidové/lipoproteinové frakce,

parametry metabolismu cukrů a parametry koagulace a fibrinolýzy. Tyto změny však obvykle zůstávají v rozmezí normálních laboratorních hodnot.

#### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

##### Těhotenství

Přípravek Ardiena nesmí být užíván během těhotenství.

Těhotenství musí být vyloučeno před zahájením užívání. Pokud během užívání přípravku Ardiena dojde k otěhotnění, musí být přípravek okamžitě vysazen.

Rozsáhlé epidemiologické studie neodhalily zvýšené riziko vrozených vad u dětí narozených ženám užívajícím kombinovanou perorální kontracepci před otěhotněním, ani teratogenní vliv kombinované perorální kontracepce, která byla neúmyslně užívána v časných stádiích těhotenství. Tyto studie nebyly u přípravku Ardiena provedeny.

Protože jsou k dispozici pouze omezené údaje o užívání kombinovaných perorálních kontraceptiv během těhotenství, jeho negativní účinky na těhotenství a zdraví plodu nebo novorozence nelze určit. Nejsou k dispozici žádné relevantní epidemiologické údaje. Zvýšené riziko VTE během poporodního období je třeba brát v úvahu při znovuzahájení užívání přípravku Ardiena (viz body 4.2 a 4.4).

##### Kojení

Přípravek Ardiena nemá být užíván v období kojení, protože může být sníženo množství mateřského mléka a malé množství léčivých látek může být vylučováno do mateřského mléka. Z toho důvodu se užívání kombinovaných perorálních kontraceptiv obecně nedoporučuje, dokud matka dítě zcela neodstaví. V období kojení je doporučeno používání nehormonálních kontracepčních metod.

#### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Studie sledující účinek na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly provedeny. U uživatelů přípravku Ardiena nebyl pozorován žádný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

#### **4.8 Nežádoucí účinky**

##### **Popis vybraných nežádoucích účinků**

U žen užívajících CHC bylo pozorováno zvýšené riziko arteriálních a žilních trombotických a tromboembolických příhod, včetně infarktu myokardu, cévní mozkové příhody, tranzitorních ischemických atak, žilní trombózy a plicní embolie a je podrobněji popsáno v bodě 4.4.

##### **Tabulkový přehled nežádoucích účinků**

Frekvence nežádoucích účinků v indikacích perorální kontracepce a léčbě středně těžkého akné v rámci klinických studií (n=4 942) s dienogestem 2 mg a ethinylestradiolem 0,03 mg jsou shrnuty v následující tabulce.

Frekvence výskytu nežádoucích účinků jsou definovány takto:

časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ )

méně časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ )

vzácné ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ )

není známo (z dostupných údajů nelze určit)

V každé skupině frekvencí jsou nežádoucí účinky seřazeny s klesající závažností.

<b>Třída orgánových systémů dle MedDRA</b>	<b>Časté</b>	<b>Méně časté</b>	<b>Vzácné</b>	<b>Není známo</b>
Infekce a infestace		vaginitida/ vulvovaginitida, vaginální kandidóza nebo vulvovaginální mykotické infekce	salpingo-ooforitida, infekce močového traktu, cystitida, mastitida, cervicitida, mykotické infekce, kandidóza, labiální herpes, influenza, bronchitida, sinusitida, infekce horních cest dýchacích, virové	
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)			děložní leiomyom, lipom prsu	
Poruchy krve a lymfatického systému			anemie	
Poruchy imunitního systému			hypersenzitivita	exacerbace příznaků dědičného a získaného angioedému
Endokrinní poruchy			virilismus	
Poruchy metabolismu a výživy		zvýšená chuť k jídlu	anorexie	
Psychiatrické poruchy		depresivní nálada	deprese, psychické poruchy, insomnie, poruchy spánku, agresivita	změny nálady, snížení libida, zvýšení libida
Poruchy nervového systému	bolest hlavy	závrať, migréna	ischemická cévní mozková příhoda, cerebrovaskulární poruchy, dystonie	
Poruchy oka			suché oči, podrážděnost očí, oscilopsie, porucha zraku	intolerance kontaktních čoček
Poruchy ucha a labyrintu			náhlá ztráta sluchu, tinnitus, vertigo, poruchy sluchu	

Srdeční poruchy			kardiovaskulární poruchy, tachykardie <sup>1</sup>	
Cévní poruchy		hypertenze, hypotenze	tromboflebitida, arteriální a žilní trombotické a tromboembolické příhody (ATE, VTE), diastolická hypertenze, porucha ortostatické cirkulační regulace, návaly horka, varixy, žilní diskomfort,	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			astma, hyperventilace	
Gastrointestinální poruchy		abdominální bolest <sup>2</sup> , nauzea, zvracení, průjem	gastritida, enteritida, dyspepsie	
Poruchy kůže a podkožní tkáně		akné, alopecie, kožní vyrážka <sup>3</sup> , pruritus <sup>4</sup>	alergická dermatitida, atopická dermatitida/ekzém, ekzém, psoriáza, hyperhidróza, chloasma, abnormální pigmentace/hyperpigmentace, seborea, lupy, hirsutismus, poruchy kůže, kožní reakce, celulitida, pavoučkový névus	urtikarie, erythema nodosum, erythema multiforme
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně			bolest zad, muskuloskeletální diskomfort, myalgie, bolest končetin	
Poruchy reprodukčního systému a prsu	citlivost prsů <sup>5</sup>	Nepravidelné krvácení z vysazení <sup>6</sup> , intermenstruační krvácení <sup>7</sup> , zvětšení prsů <sup>8</sup> , otok prsů, dysmenorea, vaginální výtok, ovariální cysty, bolest v oblasti pánve	Cervikální dysplazie, cysty v děložních adnexech, bolest děložních adnex, cysty v prsou, fibrocystická mastopatie, dyspareunie, galaktorea, poruchy menstruace	výtok z prsů

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		únava <sup>9</sup>	bolest na hrudi, periferní edém, onemocnění podobné chřipce, zánět, horečka, podrážděnost	retence tekutin
Vyšetření		změna tělesné hmotnosti <sup>10</sup>	Zvýšená hladina triacylglycerolů, hypercholesterolemie	
Vrozené, familiární a genetické vady			manifestace asymptomatické přídavné prsní žlázy	

- 1 zahrnuje zrychlenou srdeční činnost
- 2 zahrnuje bolesti v dolní a horní části břicha, diskomfort/distenzi
- 3 zahrnuje makulózní vyrážky
- 4 zahrnuje generalizovaný pruritus
- 5 zahrnuje hrudní diskomfort a napětí prsů
- 6 zahrnuje menoragii, hypomenoreu, oligomenoreu a amenoreu
- 7 sestává z vaginální hemoragie a metroragie
- 8 zahrnuje překrvení a otok prsů
- 9 zahrnuje astenii a malátnost
- 10 zahrnuje zvýšení, snížení nebo kolísání tělesné hmotnosti

Pro popis možných nežádoucích účinků byly vybrány termíny dle MedDRA (verze 12.0). Synonyma nebo příbuzné stavy nejsou vyjmenovány, ale je také třeba vzít je v úvahu.

### Popis vybraných nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky s velmi nízkou frekvencí nebo opožděným nástupem symptomů, které mají vztah ke skupině kombinovaných perorálních kontraceptiv, jsou uvedeny níže (viz také „Kontraindikace“ a „Zvláštní upozornění a opatření pro použití“).

U žen užívajících CHC bylo pozorováno zvýšené riziko arteriálních a žilních trombotických a tromboembolických příhod, včetně infarktu myokardu, cévní mozkové příhody, tranzitorních ischemických atak, žilní trombózy a plicní embolie a je podrobněji popsáno v bodě 4.4.

#### *Tumory*

- u uživatelů perorální kontracepce je velmi mírně zvýšena frekvence výskytu rakoviny prsu. Protože rakovina prsu je vzácná u žen pod 40 let věku, počet případů navíc je malý ve vztahu k celkovému riziku karcinomu prsu. Kauzální vztah ke kombinovaným perorálním kontraceptivům není znám.
- tumory jater (benigní a maligní)

#### *Ostatní stavy*

- ženy s hypertriacylglycerolemií (zvýšené riziko pankreatitidy během užívání COC)
- hypertenze
- změny glukózové tolerance nebo vliv na periferní inzulinovou rezistenci
- poruchy jaterních funkcí
- Crohnova choroba, ulcerózní kolitida
- chloasma

- u žen s hereditárním angioedémem mohou exogenní estrogény indukovat nebo zhoršit příznaky angioedému
- výskyt nebo zhoršení onemocnění, jejichž spojení s užíváním kombinovaných perorálních kontraceptiv není dosud jasné: žloutenka a/nebo pruritus ve spojení s cholestázou, tvorba žlučových kamenů, porfyrie, systémový lupus erythematosus, hemolyticko-uremický syndrom, Sydenhamova chorea, herpes gestationis, s otosklerózou související ztráta sluchu, Crohnova choroba, ulcerózní kolitida a karcinom cervixu.

#### *Interakce*

Krvácení z průniku a/nebo selhání kontracepce může být následkem interakcí jiných léků (enzymových induktorů) s perorálními kontraceptivy (viz bod „Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce“).

#### 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](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

## **4.9 Předávkování**

Nejsou žádné zprávy o vážných škodlivých účincích z předávkování. Symptomy předávkování kombinovanými perorálními kontraceptivy u dospělých a dětí mohou zahrnovat: nauzeu, zvracení, a u mladých dívek slabé vaginální krvácení. Krvácení z vysazení se může objevit i u mladých dívek, které ještě nemají menstruaci, a které náhodně užily tento přípravek. Neexistuje žádné specifické antidotum. Léčba je symptomatická.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: progestiny a estrogény, fixní kombinace. ATC kód: G03AA16

Ardiena je antiandrogenní kombinovaný přípravek pro perorální kontracepci, obsahující progestagen dienogest a estrogen ethinylestradiol.

Kontracepční účinek přípravku Ardiena je založen na interakci různých faktorů, nejdůležitějším z nich se zdá inhibice ovulace a změny v cervikální sekreci.

Progestagenní složka přípravku Ardiena, dienogest, je silný progestagen a je považován za jediný derivát nortestosteronu s antiandrogenní aktivitou. Důkaz této antiandrogenní aktivity byl prokázán v klinické studii s pacientkami trpícími zánětlivou formou acne vulgaris.

Kromě ochrany proti otěhotnění poskytují COC další výhody, které vedle negativních vlastností (viz Upozornění a opatření pro použití, Nežádoucí účinky) mohou být užitečné v rozhodování, zda zvolit tuto metodu kontracepce. Cyklus je pravidelnější, menstruace je často méně bolestivá a krvácení je slabší. Díky tomu může dojít ke snížení výskytu deficitu železa.

Dienogest vykazuje také příznivý lipidový profil se zvýšením v HDL složce.

Kromě tohoto je prokázáno snížení rizika vzniku endometriálního a ovariálního karcinomu. Navíc vysoko dávkovaná COC (0,05 mg ethinylestradiolu) snižují incidenci ovariálních cyst, pánevních zánětlivých onemocnění, benigních onemocnění prsou a ektopických těhotenství. Zda toto platí i pro nízko dávkovaná COC, ještě zbývá potvrdit.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Dienogest

#### *Absorpce*

Po perorálním podání je dienogest rychle a kompletně absorbován. Maximální plazmatické koncentrace 51 ng/ml je dosaženo za 2,5 hodiny po požití jedné potahované tablety obsahující kombinaci dienogest/ethinylestradiol. Absolutní biologická dostupnost při podání v kombinaci s ethinylestradiolem je přibližně 96 %.

#### *Distribuce*

Dienogest je vázán na sérový albumin a neváže se na globulin vázající pohlavní hormony (SHBG) ani na kortikosteroidy vázající globulin (CBG). Plazmatická frakce volného dienogestu je 10 %, 90 % je nespecificky navázáno na albumin. Ethinylestradiolem indukované zvýšení SHBG neovlivňuje vazbu dienogestu na sérové bílkoviny. Zdánlivý distribuční objem dienogestu je 37 až 45 l.

#### *Biotransformace*

Dienogest je metabolizován převážně hydroxylací a konjugací na metabolity endokrinologicky inaktivní. Tyto metabolity jsou velmi rychle z plazmy odstraňovány, takže v lidské plazmě kromě nezměněného dienogestu nemohou být metabolity detekovány ve významném množství. Celková clearance po podání jednotlivé dávky je (Cl/F) je 3,6 l/hod.

#### *Eliminace*

Sérové hladiny dienogestu klesají s poločasem mezi 8,5 - 10,8 hodin. Pouze zanedbatelné množství dienogestu je v nezměněné formě vylučováno ledvinami. Jeho metabolity jsou vylučovány močí a žlučí v poměru 3:1. Poločas vylučování metabolitů je 14,4 hodin.

#### *Farmakokinetický vztah*

Farmakokinetika dienogestu není ovlivněna plazmatickými hladinami SHBG. Po užití denní dávky se zvyšuje sérová hladina přibližně 1,5krát a dosahuje rovnovážného stavu po přibližně 4 dnech užívání.

### Ethinylestradiol

#### *Absorpce*

Perorálně podaný ethinylestradiol je rychle a kompletně absorbován. Maximálních sérových koncentrací okolo 67 pg/ml je dosaženo během 1,5 až 4 hodin po podání tablet obsahujících kombinaci

dienogest/ethinylestradiol. Ethinylestradiol podléhá významnému first-pass efektu v játrech a je extenzivně metabolizován. Absolutní perorální biologická dostupnost je okolo 44 %.

#### *Distribuce*

Ethinylestradiol je vysoce, ale nespecificky vázán na sérový albumin (přibližně 98 %). Ethinylestradiol zvyšuje plazmatické hladiny SHBG. Absolutní distribuční objem ethinylestradiolu je 2,8 až 8,6 l/kg.

#### *Biotransformace*

Ethinylestradiol je metabolizován presystémovou konjugací ve sliznici tenkého střeva a v játrech. Hlavní metabolickou cestou je aromatická hydroxylace, vzniká však také velké množství různých hydroxylovaných a methylovaných metabolitů, které jsou přítomny jako volné metabolity nebo konjugáty s kyselinou glukuronovou a sírovou. Ethinylestradiol podléhá enterohepatální cirkulaci. Metabolická clearance ethinylestradiolu je kolem 5 ml/min/kg.

#### *Eliminace*

Plazmatické hladiny ethinylestradiolu klesají ve dvou fázích s poločasem kolem 1 hodiny a 10 až 20 hodin.

Ethinylestradiol je v nezměněné formě vylučován pouze nevýznamně. Metabolity ethinylestradiolu jsou vylučovány močí a žlučí v poměru 4:6. Poločas exkrece metabolitů je asi 1 den.

#### *Farmakokinetický vztah*

Rovnovážného stavu je dosaženo během druhé poloviny léčebného cyklu, kdy sérové hladiny léku jsou dvojnásobně vyšší ve srovnání s jednotlivou dávkou.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity a hodnocení kancerogenního potenciálu neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Je třeba stále pamatovat na to, že pohlavní steroidy mohou podporovat růst určitých hormon-dependentních tkání a tumorů.

Studie hodnocení rizik pro životní prostředí ukázaly, že ethinylestradiol a dienogest mohou představovat riziko pro vodní prostředí (viz bod 6.6).

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

- Aktivní potahované tablety (bílé):

#### Jádro tablety:

Monohydrát laktosy

Magnesium-stearát

Kukuřičný škrob

Povidon K30

Potahová vrstva tablety:

Hypromelosa 2910

Makrogol 400

Oxid titaničitý (E 171)

- Potahované tablety placebo (zelené):

Jádro tablety:

Monohydrát laktosy

Koloidní oxid křemičitý

Magnesium-stearát

Kukuřičný škrob

Povidon K30

Potahová vrstva tablety:

Hypromelosa 2910

Triacetin

Polysorbát 80

Oxid titaničitý (E 171)

Hlinitý lak indigokarmínu (E 132)

Žlutý oxid železitý (E 172)

## **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

## **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky.

## **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Uchovávejte blistr v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

PVC/PVDC/Al blistr. Balení může obsahovat pouzdro na blistr.

Velikost balení: 1x 28, 3x 28 a 6x 28 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Žádné zvláštní požadavky.

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

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

**7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

ARDEZ Pharma, spol. s r.o., V Borovičkách 278, 252 26 Kosoř, Česká republika

**8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

17/791/16-C

**9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 28. 11. 2018 /8. 4. 2025

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

8. 4. 2025