

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Birgi 0,060 mg/0,015 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

24 žlutých potahovaných tablet:

Jedna žlutá potahovaná (aktivní) tableta obsahuje gestodenum 0,060 mg a ethinylestradiolum 0,015 mg. Pomocné látky se známým účinkem: jedna tableta obsahuje 57,61 mg monohydrátu laktosy a 0,042 mg sójového lecithinu (E 322).

4 bílé tablety:

Bílá tableta neobsahuje žádné léčivé látky (placebo).

Pomocná látka se známým účinkem: jedna tableta obsahuje 70,89 mg monohydrátu laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

Aktivní tableta je žlutá kulatá potahovaná tableta o průměru 5,5 mm.

Placebo tableta je bílá kulatá bikonvexní tableta o průměru 5,5 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Perorální kontraceptivum.

Rozhodnutí předepsat přípravek Birgi 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 Birgi v porovnání s dalšími přípravky CHC (viz body 4.3 a 4.4).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Tablety se musí užívat v pořadí uvedeném na balení jednou denně přibližně ve stejnou denní dobu a je možné je zapít trochou tekutiny podle potřeby. Užívání je nepřetržité. Užívá se 1 tableta denně po 28 po sobě následujících dní (prvních 24 dnů vždy jedna žlutá potahovaná tableta s léčivými látkami a následující 4 dny vždy jedna bílá tableta bez léčivých látek). Každé následující balení se začíná užívat ihned po užití poslední tablety předchozího balení. Krvácení z hormonálního spádu obvykle začíná druhý až třetí den po začátku užívání placebo tablet a nemusí být v době zahájení užívání nového balení ještě ukončeno.

Jak zahájit užívání přípravku Birgi

- Nepředcházelo-li užívání hormonální kontracepce (v předchozím měsíci)

Užívání tablet se zahájí první den přirozeného cyklu ženy (tzn. první den jejího menstruačního krvácení). Zahájit lze i během 2. - 5. dne, ale doporučuje se použít navíc během prvních 7 dnů prvního cyklu bariérovou metodu kontracepce.

- Přejít z jiného CHC (kombinované perorální kontraceptivum (COC), vaginálního kroužku nebo transdermální náplasti)

Žena by měla zahájit užívání přípravku Birgi nejlépe hned následující den po užití poslední aktivní tablety (poslední tableta obsahující léčivé látky) předchozího COC. Nejpozději však v den následující po obvyklém intervalu bez užívání tablet nebo po období užívání placebo-tablet předchozího COC. V případě vaginálního kroužku nebo transdermální náplasti by měla žena začít užívat přípravek Birgi 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, injekce, implantát) nebo z nitroděložního systému uvolňujícího progestagen (IUS)

Žena může být převedena z minipilulky kdykoliv (z implantátu nebo z IUS v den jeho vyjmutí, z injekcí v den, kdy by měla být aplikována další injekce), ale ve všech těchto případech je třeba doporučit použít navíc po dobu prvních 7 dnů užívání tablet bariérovou metodu kontracepce.

- 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

Protože v bezprostředním poporodním období je zvýšené riziko tromboembolie, nemá být podávání perorální antikoncepce zahájeno dříve než 21. až 28. dní po porodu nebo po potratu v druhém trimestru. Pokud se zahájí užívání později, je třeba doporučit, aby použila navíc bariérovou metodu kontracepce po dobu prvních 7 dnů užívání tablet. 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.

Kojící ženy viz bod 4.6.

Postup při vynechání tablet

Antikoncepční spolehlivost může být snížena, jestliže dojde k opomenutí užití světle žluté potahované tablety (aktivní). Vynechání placebo tablety (poslední čtyři v blistru) není nutné věnovat pozornost. Tableta by však měla být vyřazena, aby se předešlo neúmyslnému prodloužení období užívání placebo tablet. Následující informace se týkají pouze vynechání aktivních tablet.

Pokud se užití tablety opozdí o **méně než 12 hodin**, není kontracepční ochrana narušena. Žena musí užít tabletu okamžitě, jakmile si chybu uvědomí. Následující 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 základními pravidly:

- 1) Užívání tablet nesmí být nikdy přerušeno na dobu delší než 4 dny
- 2) K dosažení odpovídající suprese hypothalamo-hypofyzo-ovariální osy je třeba 7 dnů nepřerušeno užívání tablet.

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

- 1. – 7. den

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 uvážit možnost otěhotnění. Čím více tablet bylo vynecháno a čím blíže byly tyto tablety k období, kdy se užívají placebo tablety, tím větší je riziko otěhotnění.

■ 8. – 14. den

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. Není-li tomu tak nebo vynechala-li žena více než 1 tabletu, je třeba doporučit zvláštní kontracepční opatření po dobu 7 dnů.

■ 15. – 24. den

Vzhledem k nadcházejícímu intervalu užívání placebo 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 aktivních tablet v obvyklou dobu. Čtyři placebo tablety musí být vyřazeny. Užívání následujícího balení pak zahájí okamžitě po využívání aktivních tablet předchozího. Krvácení z vysazení se pravděpodobně dostaví až po využívání druhého balení, ale během užívání tablet může dojít ke špinění nebo intermenstruačnímu krvácení.
2. Ženě lze také poradit, aby přerušila užívání tablet ze stávajícího balení. Měl by následovat interval po dobu 4 dnů bez užívání tablet včetně dnů, kdy byly tablety vynechány, a následuje užívání dalšího balení.

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

Postup v případě gastrointestinálních obtíží

V případě závažnějších gastrointestinálních obtíží (např. zvracení, průjem) nemusí dojít k úplnému vstřebání a je třeba dalších kontracepčních opatření.

Dojde-li během 3 - 4 hodin po užití aktivní tablety ke zvracení, nová tableta musí být užita co nejdříve. Nová tableta má být užita do 12 hodin od obvyklé doby užívání tablet, pokud je to možné. Pokud uplyne více než 12 hodin, je nutné aplikovat postup při vynechání tablety uvedený výše. Nechce-li žena měnit obvyklé schéma užívání tablet, musí užít zvláštní tabletu(y) z jiného balení.

Jak posunout nebo oddálit krvácení

Přeje-li si žena oddálit krvácení, musí pokračovat v užívání tablet z dalšího balení přípravku Birgi bez užívání placebo tablet. Tak lze pokračovat podle potřeby až do využívání aktivních tablet druhého balení. Během této doby může žena pozorovat intermenstruační krvácení nebo špinění. Po intervalu užívání placebo tablet pak žena opět pokračuje v pravidelném užívání přípravku Birgi.

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 placebo 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 následujícího balení k intermenstruačnímu krvácení a špinění (podobně jako při oddálení periody).

Způsob podání

Perorální podání.

4.3 Kontraindikace

Kombinovaná hormonální antikoncepce (CHC) by se neměla 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 zákrok s déletrvajícím 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:
 - diabetes mellitus s cévními příznaky
 - závažná hypertenze
 - závažná dyslipoproteinémie
- Pankreatitida nebo toto onemocnění v anamnéze bylo-li spojeno s hypertriglyceridemií
- Těžké jaterní onemocnění 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 nediodagnostikovanou příčinou
- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- Alergie na lecithin (sójou)
- Těhotenství nebo podezření na ně

Přípravek Birgi je kontraindikován při současném užívání léčivých přípravků obsahujících ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir (viz body 4.4 a bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Zvláštní upozornění

Pokud jsou přítomna jakákoli onemocnění nebo rizikové faktory uvedené níže, měla by být vhodnost přípravku Birgi 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 Birgi ukončit.

V případě podezření nebo výskytu VTE nebo ATE je nutné užívání CHC přerušit. V případě zahájení antikoagulační léčby je nutné zavést alternativní formu kontracepce vzhledem k teratogenicitě antikoagulační terapie (kumariny).

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 Birgi 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 Birgi, rozumí, jak její současné rizikové faktory toto riziko ovlivňují a že riziko VTE je nejvyšší v prvním roce užívání léku. Existují také některé důkazy, že riziko je zvýšené, když je CHC opětovně zahájena po pauze v užívání trvajícím 4 týdny nebo déle.**

U žen, které 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).

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.

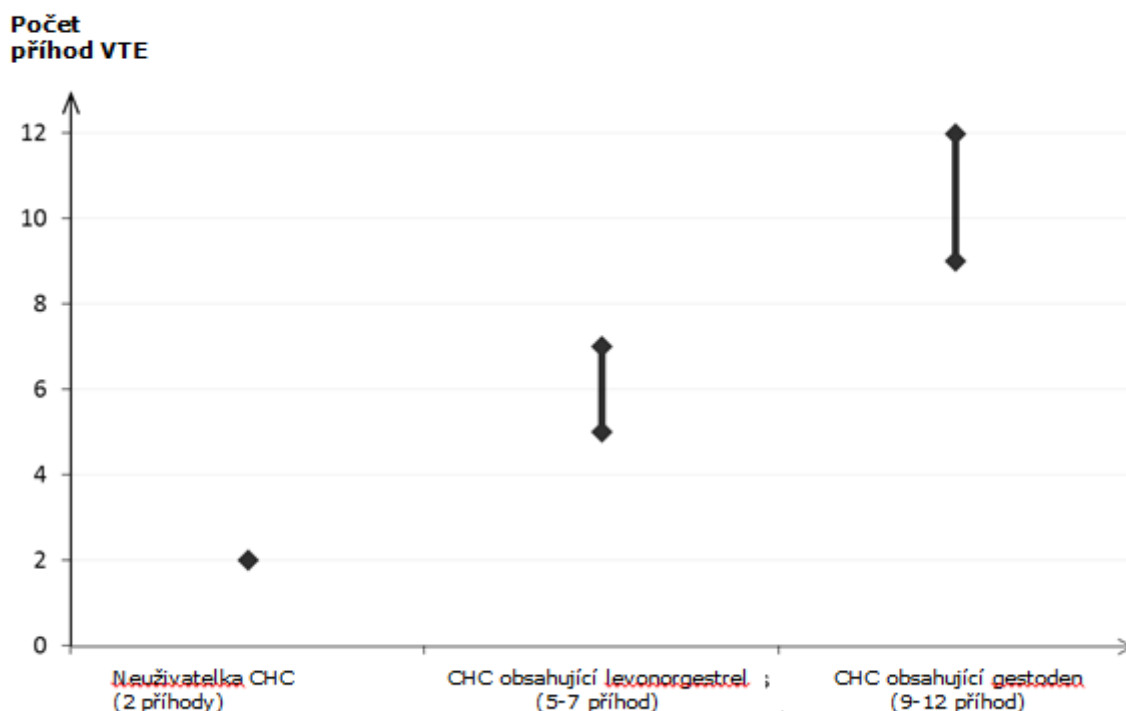
V obou případech je tento počet VTE za rok menší než počet očekávaný u žen během těhotenství nebo po porodu.

VTE může být fatální v 1-2 % případů.

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 5-7 na 10 000 WY (žen-roků) na základě relativního rizika pro CHC obsahující levonorgestrel oproti jejímu nepoužívání přibližně 2,3 až 3,6.

Počet příhod VTE na 10 000 žen za rok



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

Rizikové faktory VTE

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

Přípravek Birgi 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).

Tabulka: Rizikové faktory VTE

Rizikový faktor	Poznámka
Obezita (index tělesné hmotnosti nad 30 kg/m ²)	Při zvýšení BMI se významně zvyšuje riziko. Zvláště důležité je zvážit, zda jsou také přítomny další rizikové faktory.
Prodloužená imobilizace, velký chirurgický zákrok, jakýkoli chirurgický zákrok na nohách a pánvi, neurochirurgický zákrok nebo větší trauma.	V těchto situacích je doporučeno ukončit užívání pilulky (v případě plánovaného chirurgického výkonu minimálně 4 týdny předem) a 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 Birgi nebyl předem vysazen.
Poznámka: dočasná imobilizace, včetně cestování letadlem > 4 hodiny může být	

také rizikovým faktorem VTE, zvláště u žen s dalšími rizikovými faktory	
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 způsobené světlem;
- 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 Birgi 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 erytematodes.

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 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.

Lékařské vyšetření/konzultace

Před dalším zahájením léčby přípravkem Birgi 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 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 Birgi 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 by měly být informovány, že hormonální antikoncepce nechrání před HIV infekcí (AIDS) a dalšími sexuálně přenosnými chorobami.

Nádory

Karcinom děložního hrdla

Nejvýznamnějším rizikovým faktorem pro je přetrvávající infekce HPV (human papilloma virus). V některých epidemiologických studiích bylo naznačeno, že dlouhodobé užívání kombinovaných perorálních kontraceptiv (COC) může dále přispívat ke zvýšenému riziku karcinomu děložního hrdla. Dosud však není jasné, do jaké míry je tento výsledek ovlivněn dalšími sexuálními chování nebo infekce HPV (human papilloma virus).

Karcinom 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 uživatelů COC je malé ve vztahu k celkovému riziku karcinomu prsu. Tyto studie neposkytují důkaz kauzality. Příčinou pozorovaného zvýšení rizika karcinomu prsu u uživatelů COC může být časnější diagnóza, biologický účinek COC nebo kombinace obojího. Karcinom prsu diagnostikovaný u současných nebo minulých uživatelů bývá klinicky méně pokročilý než u žen, které COC nikdy neušly.

Jaterní tumory

V ojedinělých případech byly u uživatelů COC diagnostikovány benigní jaterní tumory a ještě vzácněji maligní jaterní tumory. Vzácně byly tyto tumory příčinou život ohrožujícího nitrobřišního 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 (COC) zvýšené riziko pankreatitidy.

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.

Přestože bylo u mnoha žen užívajících COC zaznamenáno lehké zvýšení krevního tlaku, klinicky významný vzestup je vzácný. Pokud se však v průběhu užívání COC rozvine klinicky signifikantní hypertenze, je lépe, když v rámci opatrnosti lékař COC vysadí a léčí hypertenzi. Uzná-li lékař za vhodné, lze COC opět nasadit, pokud je antihypertenzní terapií dosaženo normálních hodnot krevního tlaku.

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

U žen s hereditárním angioedémem mohou exogenní estrogeny indukovat nebo exacerbovat příznaky angioedému.

COC mohou mít vliv na periferní inzulínovou rezistenci a na glukózovou toleranci. Proto musí být diabetičky užívající COC pečlivě sledovány.

Žlutá tableta tohoto přípravku obsahuje 57,61 mg laktosy a bílá tableta 70,897 mg laktosy. Pacientky se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, vrozeným deficitem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy by neměly tento přípravek užívat.

Během užívání COC byly hlášeny zhoršení endogenní deprese, epilepsie (viz bod 4.5), Crohnovy choroby a ulcerózní 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.

Snížení účinnosti

Účinnost COC může být snížena například při vynechání tablety, v případě gastrointestinálních poruch (viz bod 4.2), nebo při současném užívání dalších léků (viz bod 4.5).

Snížení kontroly cyklu

Při užívání kteréhokoliv COC 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.

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. Mohou zahrnovat i kyretáž.

U některých žen nemusí dojít během intervalu bez užívání tablet ke krvácení z vysazení. Je-li COC užíváno podle pokynů popsaných v bodu 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.

Zvýšení hladiny ALT

Během klinických studií u pacientek léčených pro virovou hepatitidu typu C (HCV) léčivými přípravky obsahujícími ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir s nebo bez ribavirinu došlo k zvýšení aminotransferázy (ALT) na více než 5násobek horní hranice normálních hodnot (ULN) výrazně častěji u žen užívajících léčivé přípravky obsahující ethinylestradiol, jako jsou kombinovaná hormonální kontraceptiva (CHC) (viz body 4.3 a 4.5).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Poznámka: měly by být konzultovány odborné informace k doprovodné léčbě, aby byly zjištěny možné interakce.

Účinky jiných léčivých přípravků na přípravek Birgi

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 enzymu může být pozorována již po několika dnech léčby. Maximální indukce enzymu je obvykle pozorována během několika týdnů. Po vysazení léčby může enzymová indukce 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 kontracepční metodu nebo použít jinou metodu kontracepce. Bariérová metoda musí být používána po celou dobu léčby souběžně podávaným lékem a dalších 28 dní po ukončení léčby.

Pokud léčba zasáhne do období ukončení užívání tablet COC ze stávajícího blistru, pak by užívání z dalšího blistru COC mělo začít ihned po tom předchozím, a to bez obvyklého užívání placebo tablet.

Dlouhodobá léčba

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

V literatuře byly popsány následující interakce:

Látky zvyšující clearance COC (snižují účinnost COC enzymovou indukcí), např.:

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*).

Látky s různým účinkem na clearance COC

Při současném podávání společně s COC mnoho kombinací inhibitorů HIV proteázy a nenukleosidových inhibitorů reverzní transkriptázy, včetně kombinací s HCV inhibitory, může snižovat nebo zvyšovat plazmatické 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 metodu kontracepce.

Látky snižující clearance COC (enzymové inhibitory):

Klinický význam potenciálních interakcí s enzymovými inhibitory zůstává neznámý.

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

Bylo zjištěno, že etorikoxib v dávkách 60 až 120 mg denně zvyšuje plazmatickou koncentraci ethinylestradiolu 1,4 až 1,6 krát, zejména, je-li užíván současně s kombinovanými hormonálními kontraceptivy obsahujícími 0,035 mg ethinylestradiolu.

Účinky přípravku Birgi na jiné léčivé přípravky

Kombinovaná perorální kontraceptiva (COC) mohou ovlivnit metabolismus jiných léčivých přípravků. Mohou jejich plazmatické a tkáňové koncentrace buď zvyšovat (např. cyklosporinu) nebo snižovat (např. lamotrigin).

Klinické údaje ukazují, že ethinylestradiol inhibuje clearance substrátů CYP1A2, což vede k mírnému (např. teofylin) nebo střednímu (např. tizanidin) vzestupu jejich plazmatických koncentrací.

Farmakodynamické interakce

Současné podávání s léčivými přípravky obsahujícími ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir s ribavirinem nebo bez ribavirinu může zvýšit riziko zvýšení hladiny ALT (viz body 4.3 a 4.4). Proto je třeba uživatelky přípravku Birgi před zahájením léčby tímto kombinovaným léčebným režimem převést na alternativní antikoncepční metodu (např. antikoncepci obsahující jen gestagen nebo nehormonální

metody antikoncepce). Přípravek Birgi je možné znovu začít užívat 2 týdny po ukončení léčby tímto kombinovaným léčebným režimem.

Laboratorní vyšetření

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Přípravek Birgi se nemá užívat během těhotenství. Pokud během užívání přípravku Birgi dojde k těhotenství, další užívání musí být okamžitě ukončeno. Rozsáhlé epidemiologické studie však nezaznamenaly zvýšené riziko vrozených vad u dětí narozených ženám užívajícím kombinovaná perorální kontraceptiva před otěhotněním, ani teratogenní vliv kombinovaných perorálních kontraceptiv nezáměrně užívaných v časném těhotenství.

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

Kojení

Laktace může být ovlivněna kombinovanými perorálními kontraceptivy, která mohou snižovat množství a měnit složení mateřského mléka. Z toho důvodu se užívání kombinovaných perorálních kontraceptiv obecně nedoporučuje, dokud matka dítě zcela neodstaví. Malé množství kontracepčních steroidů a/nebo jejich metabolitů může být vylučováno do mléka.

4.7 Účinek na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Birgi nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny u uživatelék COC.

Závažné nežádoucí účinky viz bod 4.4.

Výskyt amenorei byl hlášen u 15 % žen během klinických studií, viz bod 4.4.

Některé nejčastější (více než 10 %) hlášené nežádoucí účinky během studií fáze III a během post-marketingového sledování COC jsou bolest hlavy včetně migrén, krvácení z vysazení/špinění.

Další nežádoucí účinky hlášení u uživatelék COC:

Třída orgánových systémů MedDRA	Velmi časté (≥1/10)	Časté (≥1/100 až <1/10)	Méně časté (≥1/1 000 až <1/100)	Vzácné (≥1/10 000 až < 1/1 000)	Velmi vzácné (<1/10000)	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
Infekce a infestace		Vaginóza včetně kandidózy				

Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)					Hepatocelulární karcinom a benigní jaterní tumory (např. fokální nodulární hyperplazie, jaterní adenom)	
Poruchy imunitního systému				Anafylaktická/anafylaktoidní reakce včetně velmi vzácných případů urtikárie, angioedému a závažných reakcí s respiračními a cirkulačními symptomy	Exacerbace systémového lupus erythematosus	
Poruchy metabolismu a výživy			Snížení/zvýšení chuti k jídlu	Intolerance glukosy	Exacerbace porfyrie	
Psychiatrické poruchy		Změny nálady včetně deprese, změny libida				
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy, včetně migrény	Nervozita, závrať			Exacerbace chorey	
Poruchy oka				Intolerance kontaktních čoček	Optická neuritida, retinální žilní trombóza	
Cévní poruchy			Zvýšení krevního tlaku	Žilní tromboembolismus (VTE) Arteriální tromboembolismus (ATE)	Zhoršení křečových žil	
Gastrointestinální poruchy		Nauzea, zvracení, bolesti břicha	Křeče v břiše, nadýmání		Pankreatitida, ischemická kolitida	Zánětlivé onemocnění střev (Crohnova choroba, ulcerózní kolitida)
Poruchy jater a žlučových cest				Cholestatická žloutenka	Cholelitiáza a cholestáza ¹	Hepatobiliární poruchy (např. hepatitida, abnormální

						jaterní funkce)
Poruchy kůže a podkožní tkáň		Akné	Vyrážka, chloasma (melasma), která může přetrvat, hirsutismus, alopecie	Erythema nodosum	Erythema multiforme	
Poruchy ledvin a močových cest					Hemolyticko-uremický syndrom	
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Krvácení z průniku / špinění	Bolest prsů, napětí prsů, zvětšení prsů, sekrece z prsů, dysmenorea, změny menstruačního krvácení, změny cervikálního ektropia, vaginální výtok, amenorea				
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Retence tekutin/edém				
Abnormální klinické a laboratorní nálezy nezařazené jinde		Změny hmotnosti (zvýšení / snížení)	Změny hladiny lipidů v séru včetně hypertriglyceridémie	Snížení sérové hladiny kyseliny listové ²		

¹ COC mohou zhoršovat existující cholelitiázu a cholestázu.

² Užívání COC může snížit hladiny folátů v séru. To může být klinicky významné, pokud žena otěhotní krátce po vysazení COC

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.

Následující závažné nežádoucí účinky hlášené u žen užívajících COC jsou podrobněji uvedeny v bodě 4.4:

- hypertenze
- tumory jater
- výskyt nebo zhoršování stavů, kde spojitost s COC není jasná: Crohnova choroba, ulcerózní kolitida, epilepsie, migréna, děložní myom, porfýrie, systémový lupus erythematoses, herpes gestationis, Sydenhamova chorea, hemolyticko-uremický syndrom, cholestatická žloutenka
- chloasma
- akutní nebo chronické poruchy funkce jater mohou vyžadovat přerušování užívání COC do doby, než se hladina markerů jaterní funkce vrátí k normálu

- u žen s vrozeným angioedémem mohou exogenní estrogeny indukovat nebo exacerbovat symptomy angioedému

U uživatelky perorální kontracepce je lehce zvýšena frekvence 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

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

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

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

4.9 Předávkování

Nejsou žádné zprávy o vážných škodlivých účincích z předávkování. Při požití aktivních tablet se mohou vyskytnout tyto příznaky: nevolnost, zvracení a u mladých dívek slabé vaginální krvácení. Neexistují žádná antidota a další léčba by měla být symptomatická.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: pohlavní hormony a modulátory genitálního systému, hormonální antikoncepce pro systémové použití, progestiny a estrogeny, fixní kombinace.

ATC kód: G03AA10.

Celkový index Pearlové (těhotenství díky selhání metody + těhotenství díky selhání uživatelky): 0,24 (95% CI 0.04-0.57)

Antikoncepční účinek kontracepčních pilulek spočívá v interakci nejrůznějších faktorů, z nichž nejdůležitější jsou inhibice ovulace a změny na endometriu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

- Ethinylestradiol

Absorpce

Perorálně podaný ethinylestradiol je rychle a kompletně absorbován. Po podání 15 µg je nejvyšší sérové koncentrace okolo 30 pg/ml dosaženo během 1-1,5 hodiny. Ethinylestradiol významně podléhá efektu prvního průchodu játry, přičemž existují velké interindividuální odchylky. Absolutní biologická dostupnost je přibližně 45 %.

Distribuce

Zdánlivý distribuční objem ethinylestradiolu je 5 l/kg a vazba na plazmatické proteiny je přibližně 98 %. Ethinylestradiol indukuje jaterní syntézu SHBG a CBG. Během léčby za užití 15 µg ethinylestradiolu se plazmatická koncentrace SHBG zvyšuje z 86 na přibližně 200 nmol/l.

Biotransformace

Ethinylestradiol se zcela metabolizuje (plazmatická clearance metabolitů je přibližně 10 ml/min/kg). Metabolity jsou vylučovány močí (40 %) a stolicí (60 %).

In vitro je ethinylestradiol reverzibilní inhibitor CYP2C19, CYP1A1 a CYP1A2, pevně vázaný inhibitor CYP3A4/5, CYP2C8 a CYP2J2.

Eliminace

Poločas vylučování ethinylestradiolu je přibližně 15 hodin. Pouze malá část ethinylestradiolu je vylučována v nezměněné podobě. Metabolity ethinylestradiolu jsou vylučovány močí a žlučí v poměru 4 : 6.

Rovnovážný stav

Rovnovážného stavu je dosaženo během druhé poloviny léčebného cyklu a sérové hladiny dosahují faktoru akumulace od 1,4 do 2,1.

- Gestoden

Absorpce

Perorálně podaný gestoden je rychle a kompletně absorbován. Absolutní biologická dostupnost je přibližně 100 %. Po podání jediné dávky 60 µg je vrcholových plazmatických koncentrací 2 ng/ml dosaženo přibližně do 1 hodiny. Plazmatické koncentrace silně závisí na koncentracích SHBG.

Distribuce

Zdánlivý distribuční objem je 1,4 l/kg po jediné dávce 60 µg. Gestoden se z 30 % váže na plazmatický albumin a z 50 až 70 % na SHBG.

Biotransformace

Gestoden se extenzivně metabolizuje metabolickou cestou steroidů. Metabolická clearance je přibližně 0,8 ml/min/kg po jediné dávce 60 µg. Neaktivní metabolity jsou vylučovány močí (60 %) a stolicí (40 %).

Eliminace

Zdánlivý poločas vylučování je přibližně 13 hodin. Pokud je gestoden podáván spolu s ethinylestradiolem, prodlužuje se na 20 hodin.

Rovnovážný stav

Po opakovaném podání kombinace gestodenu a ethinylestradiolu se plazmatické koncentrace zvýší přibližně 2 až 4 násobně.

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 hormon-dependentních 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 lidi při užívání dle doporučení.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam všech pomocných látek

Aktivní tableta (žlutá):

Jádro tablety:

Monohydrát laktosy
Mikrokrytalická celulóza
Magnesium-stearát
Draselná sůl polakrilinu

Potahová vrstva:

Polyvinylalkohol
Oxid titaničitý (E 171)
Sójový lecithin (E 322)
Mastek
Žlutý oxid železitý (E 172)
Xanthanová klovatina (E 415)

Placebo tableta (bílá):

Monohydrát laktosy
Povidon K25
Sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A)
Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Oxid hlinitý
Magnesium-stearát

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní podmínky uchování

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchování. Uchovávejte blistr v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Průhledný Al/PVC/PVDC blistr, nálepka s proužky se zkratkami názvů dnů v týdnu, krabička.

Velikost balení:

1 x 28 tablet (24 aktivních potahovaných tablet a 4 placebo tablety).
3 x 28 tablet (24 aktivních potahovaných tablet a 4 placebo tablety).
6 x 28 tablet (24 aktivních potahovaných tablet a 4 placebo tablety).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

WH-Pharma s.r.o.
Talafusova 970
284 01 Kutná Hora
Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

17/291/16-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE /PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

29.6.2016

10. DATUM POSLEDNÍ REVIZE TEXTU

14. 9. 2017