

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Calleto 2 mg/0,03 mg potahované tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje dienogestum 2 mg a ethinylestradiolum 0,03 mg.

Pomocné látky se známým účinkem: monohydrát laktózy (54,6 mg), glukóza (0,085 mg) a sójový lecithin (0,031 mg)

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

Bílá nebo téměř bílá kulatá bikonvexní potahovaná tableta

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Hormonální antikoncepce

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

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

Potahované tablety se užívají v pořadí vytištěném na blistru denně ve stejnou dobu (je-li třeba, zapíjejí se tekutinou). Během 21 po sobě následujících dnů se užívá jedna tableta denně. Užívání z nového balení začíná po sedmidenním intervalu bez užívání tablet, během kterého dojde ke krvácení z vysazení. Toto krvácení se obvykle objeví za 2 - 3 dny po užití poslední tablety a nemusí být ukončeno před zahájením užívání z dalšího balení.

##### Způsob podání

Perorální podávání.

##### Jak zahájit užívání přípravku Calleto

*Nepředcházelo-li užívání hormonální antikoncepce (v předchozím měsíci)*

Užívání tablet se zahájí první den menstruačního cyklu ženy (první den menstruace se počítá jako Den 1).

*Změna z kombinované antikoncepce (kombinovaná perorální antikoncepce, vaginální kroužek, transdermální náplast)*

Žena by měla zahájit užívání přípravku Calleto v den následující po obvyklém intervalu bez užívání tablet nebo po užívání placebo tablet předchozího kontrceptiva nebo v den poslední aktivní tablety této antikoncepce. V případě vaginálního kroužku nebo transdermální náplasti by měla žena zahájit užívání přípravku Calleto nejlépe v den odstranění těchto druhů antikoncepce, nejpozději však v den, kdy měl být aplikován další kroužek nebo náplast.

*Přechod 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. Ve všech těchto případech je však třeba doporučit, aby během prvních 7 dnů užívání tablet byla navíc užívána bariérová metoda kontracepce.

Kojící ženy viz bod 4.6.

*Užívání po potratu v prvním trimestru*

Přípravek může být užít okamžitě, nejsou nutná žádná další kontracepční opatření.

*Užívání po porodu nebo po potratu ve druhém trimestru*

Přípravek lze začít užívat 21 až 28 dnů po porodu nebo potratu v druhém trimestru. Pokud je užívání zahájeno později, je nutné během prvních 7 dnů užívání tablet použít navíc bariérovou metodu kontracepce. Pokud však již předtím došlo k pohlavnímu styku, je třeba před zahájením užívání potahovaných tablet vyloučit těhotenství nebo musí žena vyčkat na první menstruační krvácení.

### **Rady v případě vynechání tablet**

pokud se užití tablety zpozdí o **méně než 12 hodin**, nejsou nutná další antikoncepční opatření. Přípravek by měl být užít co nejdříve a následující tablety by měly být užity v obvyklou dobu.

Je-li užití tablety opožděno o **více než 12 hodin**, může být antikoncepční účinek narušen. V takovém případě musí být dodržena následující pravidla:

- 1) Užívání tablet nesmí být přerušeno na dobu delší než 7 dnů.
- 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:

*První týden*

Pacientka by měla užít poslední vynechanou tabletu, 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. Jestliže však již v předcházejících 7 dnech došlo k sexuálnímu styku, těhotenství nelze vyloučit. Čím více tablet bylo vynecháno a čím blíže byly tyto tablety k pravidelnému intervalu bez užívání, tím větší je riziko otěhotnění.

*Druhý týden*

Pacientka by měla užít poslední vynechanou tabletu, i kdyby to znamenalo užití dvou tablet současně. Poté pokračuje v užívání tablet v obvyklou dobu. Pokud žena během předchozích 7 dnů užívala tablety pravidelně, nejsou další kontracepční opatření nutná. Není-li tomu tak, nebo vynechala-li žena více než 1 tabletu, je třeba během následujících 7 dnů použít další kontracepční opatření.

### *Třetí týden*

Vzhledem k nadcházejícímu intervalu bez užívání tablet je velké nebezpečí snížení spolehlivosti kontracepce. Přesto však upravením schématu užívání lze určitou úroveň kontracepční ochrany zajistit. 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. Pacientka musí užít poslední vynechanou tabletu okamžitě, jakmile si chybu uvědomí, i kdyby to znamenalo užití dvou tablet současně. Poté pokračuje v užívání tablet v obvyklou dobu. Užívání z následujícího balení pak zahájí okamžitě po využití předchozího, tzn. mezi baleními není žádná přestávka. Krvácení z vysazení se pravděpodobně dostaví až po využití druhého balení, ale během užívání tablet může dojít ke špinění nebo intermenstruačnímu krvácení.
2. Druhou možností je, že pacientka přeruší užívání tablet ze stávajícího balení. Tím vznikne interval 7 dnů bez užívání tablet včetně dnů, kdy byly tablety vynechány, a následuje užívání z dalšího balení.

Pokud žena ze současného balení zapomene užít několik tablet a během období bez užívání tablet se nedostaví krvácení z vysazení, nelze vyloučit možnost těhotenství.

### **Gastro-intestinální podráždění**

Dojde-li během 3 - 4 hodin po užití tablety ke zvracení nebo průjmům, nemusí dojít ke správné absorpci tablety. V takovém případě by měla být potahovaná tableta užita co nejdříve. Pokud uplyne více než 12 hodin, měla by pacientka postupovat podle doporučení při vynechání tablety uvedených v bodu 4.2. Jestliže pacientka nechce přerušit pořádek užívání ze současného balení, musí užít zvláštní tabletu z jiného (náhradního) balení.

### **Odložení nebo úprava času menstruačního krvácení**

Přeje-li si žena oddálit krvácení, musí pokračovat v užívání tablet z dalšího balení přípravku Calleto bez obvyklé přestávky. Během užívání tablet z druhého balení může žena pozorovat intermenstruační krvácení nebo špinění. Po sedmidenním intervalu bez užívání tablet pak žena opět pokračuje v pravidelném užívání přípravku Calleto.

Přeje-li si žena přesunout periodu na jiný den v týdnu, lze zkrátit nastávající interval bez užívání tablet. Čím kratší však bude interval bez užívání tablet, tím větší je riziko, že k intermenstruačnímu krvácení nebo špinění dojde během užívání z druhého balení. (Podobá se to případu, kdy je odložen čas menstruačního cyklu).

## **4.3 Kontraindikace**

Kombinovaná perorální kontraceptiva nelze užívat, je-li u pacientky diagnostikován některý z dále uvedených stavů. Pokud se některý z těchto stavů objeví poprvé v průběhu užívání kombinovaného perorálního kontraceptiva, užívání přípravku je třeba okamžitě ukončit.

Kombinovaná hormonální antikoncepce (CHC) by se neměla používat u následujících stavů.

- 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 déletrvající imobilizací (viz bod 4.4)
- vysoké riziko žilního tromboembolismu v důsledku přítomnosti více rizikových faktorů (viz bod 4.4);
- Přítomnost nebo riziko arteriálního tromboembolismu (ATE)
  - arteriální tromboembolismus - současný arteriální tromboembolismus, anamnéza arteriálního tromboembolismu (např. infarkt myokardu) nebo prodromální stav (např. angina pectoris);
  - cerebrovaskulární onemocnění - současná cévní mozková příhoda, anamnéza cévní mozkové příhody nebo prodromálního stavu (např. tranzitorní ischemická ataka, TIA);
  - známá hereditární nebo získaná predispozice k arteriálnímu tromboembolismu, jako je hyperhomocysteinémie a antifosfolipidové protilátky (antikardiolipinové protilátky, lupus antikoagulans);
  - anamnéza migrény s fokálními neurologickými příznaky;
  - vysoké riziko arteriálního tromboembolismu v důsledku vícečetných rizikových faktorů (viz bod 4.4) nebo přítomnosti jednoho závažného rizikového faktoru, jako je:
    - diabetes mellitus s cévními příznaky;
    - závažná hypertenze;
    - závažná dyslipoproteinémie.
- hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1,
- aktivní závažné onemocnění jater nebo pozitivní anamnéza pacientky v případě, že ještě nedošlo k úpravě jaterních testů,
- aktivní jaterní nádor (benígní i maligní) nebo pozitivní anamnéza pacientky,
- diagnostikované nádory závislé na steroidech (nádor pohlavních orgánů nebo prsů) nebo podezření na ně
- vaginální krvácení neznámého původu,
- pankreatitida nebo její přítomnost v anamnéze, je-li nebo byla-li spojena s vážnou hypertriglyceridémií,
- závažná renální insuficience nebo akutní renální selhání

#### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

##### Upozornění

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

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

##### 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. Není zatím známo, jaká jsou rizika přípravku Calleto v porovnání s těmito přípravky s nižším rizikem. 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 přípravků kombinované hormonální antikoncepce, rozumí, jak její současné rizikové faktory toto riziko ovlivňují a že riziko VTE je nejvyšší v prvním roce užívání léku. Existují také některé důkazy, že riziko je zvýšené, když je CHC opětovně zahájena po pauze v užívání trávající 4 týdny nebo déle.**

Vzhledem k možnosti závažného poškození zdraví (viz bod 4.8) je nutné, aby při přetrvávání rizikových faktorů (jako jsou křečové žíly, pokročilé stádium flebitidy a trombózy, přítomnost srdečního onemocnění, obezita, porucha srážlivosti krve) bylo užívání kombinované perorální kontracepce pečlivě zváženo. Až poté lze začít s užíváním přípravku Calleto.

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 používají nízkou dávku kombinované perorální antikoncepce (< 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 používají CHC obsahující levonorgestrel se asi u 6<sup>1</sup> vyvine VTE během jednoho roku.

Omezené epidemiologické údaje naznačují, že riziko VTE u CHC obsahující dienogest může být podobné riziku u CHC obsahující levonorgestrel.

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.

Extrémně vzácně byla hlášena trombóza u uživatelů CHC v dalších cévách, např. jaterních, mezenterických, renálních 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 Calleto 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).

---

<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

**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 zákrok, jakýkoli chirurgický zákrok na nohách a pánvi, neurochirurgický zákrok nebo větší trauma.	V těchto situacích je doporučeno ukončit používání/užívání náplasti/pilulky/kroužku (v případě plánovaného chirurgického výkonu minimálně 4 týdny předem) a nezahajovat užívání/používání do dvou týdnů po kompletní remobilizaci. Měla by se použít další antikoncepční metoda pro zabránění nechtěnému těhotenství.  Antitrombotická léčba by měla být zvážena, pokud přípravek Calleo 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 erytematodes, 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 „Fertilita, 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 závrat' 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 Calleteo 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**

<b>Rizikový faktor</b>	<b>Poznámka</b>
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 <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, 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.

## **Rakovina**

V některých studiích bylo zjištěno zvýšené riziko karcinomu děložního hrdla u pacientek dlouhodobě užívajících COC. Dosud však stále pokračují spory o tom, do jaké míry lze tento výsledek vztahovat k dalším faktorům (jako je sexuální chování, výskyt HVP infekce apod.).

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. Další informace viz bod 4.8.

Karcinom prsu patří mezi hormonálně dependentní tumory. Některé stavy, jako je časná menarché, pozdní menopauza (po 52. roce), bezdětnost, anovulační cykly apod. jsou již dlouho uznávány jako rizikové faktory při vývoji karcinomu prsu. Tyto rizikové faktory zvyšují možnost hormonálních efektů v patogenezi karcinomu prsu. Hormonální receptory hrají klíčovou roli v nádorové biologii karcinomu prsu. Některé z nich indukují růstové faktory, jako je transformující růstový faktor alfa (TGF-alfa).

Estrogeny a gestageny ovlivňují proliferaci nádorových buněk prsu. To je mimo jiné biologickým základem pro farmaceutickou léčbu postmenopauzálního receptor pozitivního karcinomu prsu.

Některé epidemiologické studie zkoumající souvislost mezi užíváním COC a karcinomem prsu zjistily, že vývoj karcinomu prsu u žen středního věku se vztahuje k časnému zahájení a dlouhodobému užívání COC. Jedná se však pouze o jeden z mnoha dalších faktorů.

V ojedinělých případech byly u uživatelek COC diagnostikovány benigní jaterní tumory a ještě vzácněji maligní jaterní tumory. Vzácně byly tyto tumory příčinou život ohrožujícího nitrobřišního krvácení. Objevila-li se silná bolest v nadbříšku, 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.

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 kombinované perorální kontraceptivum vysadí a léčí hypertenzi. Uzná-li lékař za vhodné, lze COC opět nasadit, pokud je antihypertenzní terapií dosaženo normálních hodnot krevního tlaku.

Jestliže užívání COC již předcházelo zvýšený krevní tlak a konstantní vysoké hodnoty tlaku nebo signifikantní zvýšení tlaku adekvátně nereagují na antihypertenzivní léčbu, musí být užívání COC zastaveno.

Kde je vhodné, může být užívání COC znovu zahájeno, jestliže normálních hodnot krevního tlaku může být dosaženo antihypertenzní léčbou.

Přestože nebyl prokázán kauzální vztah, následující choroby a stavy se mohou zhoršovat užíváním COC nebo těhotenstvím: cholestatická žloutenka a/nebo pruritus, žlučové kameny, porfyrie, systémový lupus erytematodes, hemolyticko-uremický syndrom, Sydenhamova chorea, herpes gestationis, porucha sluchu způsobená otosklerózou ve středním uchu.

Při přítomnosti akutního nebo chronického onemocnění jater by mělo být užívání COC přerušeno až do té doby, dokud se nenormalizují jaterní testy.

Přerušování užívání COC rovněž vyžaduje rozvoj těhotenské žloutenky, žloutenky v souvislosti s užíváním steroidů nebo rozvoj cholestatického pruritu.

Přestože COC mohou narušit glukózovou toleranci a vyvolat zvýšenou potřebu inzulínu v periferních tkáních, není obvykle nutné u diabetiček užívajících COC měnit antidiabetickou léčbu. V každém případě však diabetičky užívající COC musí být pečlivě sledovány, a to zvláště při zahájení užívání přípravku.

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.

U žen s dědičným angioedémem mohou exogenní estrogény indukovat nebo exacerbovat příznaky angioedému.

V souvislosti s užíváním COC bylo hlášeno zhoršení endogenní deprese nebo epilepsie.

Užívání estrogenů u dívek může způsobit předčasné uzavření epifýz a snížení dospělé výšky.

Sloučeniny obsahující progestin mohou mít aldosteron antagonistické vlastnosti a mohou zásadně ovlivňovat hladinu draslíku.

### **Lékařská vyšetření /konzultace**

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

Pravidelné hodnocení je také důležité z toho důvodu, že některé kontraindikace a rizikové faktory se mohou vyskytnout již během ranného užívání COC.

### **Snížená účinnost**

Účinnost kombinované perorální antikoncepce může být snížena za následujících okolností: jestliže pacientka neužívá tablety pravidelně, zvrací nebo trpí průjmem (viz bod 4.2) nebo dochází-li k interakci s jinými přípravky (viz bod 4.5).

### **Změny v pravidelnosti krvácení**

Kombinovaná perorální antikoncepce může způsobit nepravidelné krvácení (špinění nebo intermenstruační krvácení) a to především během prvních měsíců užívání. Proto je třeba vyšetřování nepravidelností v krvácení posunout do doby, kdy nastane hormonální rovnováha. To obvykle znamená tři cykly.

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. Může to indikovat diagnostickou 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. Až poté lze začít s novým balením.

Metabolické interakce vedoucí ke zvýšenému clearance sexuálních steroidů mohou vyvolat intermenstruační krvácení nebo vést ke sníženému antikoncepčnímu účinku (viz bod 4.5).

Rostlinné přípravky s obsahem třezalky tečkované (*hypericum perforatum*) by neměly být užívány současně s přípravkem Calleto, protože by mohlo dojít ke ztrátě antikoncepční účinnosti (viz bod 4.5).

#### Přípravek Calleto

Tento přípravek obsahuje laktózu, glukózu a lecithin (sója). Pacientky se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, vrozeným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nebo jsou-li alergické na arašídý a sóju, by neměly tento přípravek používat.

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

#### **Interakce s ostatními léčivými přípravky**

Některé přípravky mohou vést ke zvýšenému clearance sexuálních steroidů, mohou vyvolat intermenstruační krvácení nebo vést ke sníženému antikoncepčnímu účinku. Tyto účinky byly prokázány u hydantoinu, barbiturátů, primidonu, karbamazepinu a rifampicinu. Může se to také vztahovat na rifabutín, efavirenz, nevirapin, oxkarbazepin, topiramát, felbamát, ritonavir, nelvinafír, griseofulvín a rostlinné přípravky obsahující třezalku tečkovanou (*hypericum perforatum*). Tyto přípravky zvyšují indukci jaterních enzymů.

Některá antibiotika (jako je ampicilin nebo tetracyklin) mohou snížit účinnost COC. Důvod tohoto nežádoucího účinku není dosud znám.

Ženy užívající krátkodobě (maximum jeden týden) výše zmíněné přípravky by měly během současného užívání a 7 dnů poté používat navíc další antikoncepční opatření (bariérová metoda).

V případě rifampicinu by bariérová metoda měla být používána v průběhu léčby přípravkem a následujících 28 dnů po jejím ukončení. Pokud léčba zasáhne do období ukončení užívání tablet COC ze stávajícího balení, pak by další balení COC mělo být načato bez obvyklého intervalu bez užívání tablet.

Během dlouhodobé léčby přípravky, které indukují jaterní enzymy, by měla být dávka antikoncepčních steroidů zvýšena. Jestliže to vede k nežádoucím účinkům (nepravidelné krvácení), nebo se zdá antikoncepce neefektivní, měla by být použita jiná, nehormonální antikoncepční metoda.

Znamé inhibitory CYP3A4, jako jsou azolová antimykotika, cimetidin, verapamil, makrolidy, diltiazem, antidepresiva a grapefruitová šťáva, mohou zvyšovat plazmatické hladiny dienogestu.

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

Progesteronová složka může reagovat s ACE inhibitory, antagonisty angiotenzinu II, draslík šetřícími diuretiky, antagonisty aldosteronu, a nesteroidními antiflogistiky.

Při studiích *in vitro* neinhiboval dienogest v určené dávce funkci systému enzymů cytochromu P450 v aplikované dávce, proto u něj nelze očekávat žádnou interakce s léčivými přípravky.

### **Laboratorní testy**

Používání steroidů může mít vliv na výsledky jistých laboratorních testů. Mezi ně patří: biochemické parametry jater, štítné žlázy, adrenální a renální funkce, plazmatické hladiny proteinů (jako je kortikosteroid vážící globuliny) a frakce lipidů/lipoproteinů, metabolismus sacharidů a parametry koagulace a fibrinolýzy. Tyto změny však zůstávají v rozsahu normálních hodnot.

Poznámka: Aby byly identifikovány možné interakce, měly by být konzultovány preskripční informace současně užívaných přípravků.

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

### ***Těhotenství***

Přípravek Calleto není během těhotenství indikován.

Pokud během užívání COC dojde k otěhotnění, měl by být přípravek okamžitě vysazen. Rozsáhlé epidemiologické studie však nezaznamenaly zvýšené riziko vrozených vad u dětí narozených ženám užívajícím kombinovanou perorální antikoncepci před otěhotněním, ani teratogenní vliv kombinované perorální antikoncepce, která byla užívána během ranné fáze nerozpoznaného těhotenství. Tyto studie nebyly u přípravku Calleto provedeny.

Protože jsou k dispozici pouze omezené údaje o užívání přípravku Calleto během těhotenství, jeho negativní účinky na těhotenství nebo plod a novorozence nelze určit. Nejsou k dispozici žádné epidemiologické údaje.

Výzkumy na zvířatech odhalily reprodukční toxicitu během těhotenství a kojení (viz bod 5.3). Účinky u lidí jsou neznámé. Na základě dostupných studií nemá užívání COC během těhotenství teratogenní účinky.

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

### ***Kojení***

Užívání kombinované perorální antikoncepce během kojení může vést k redukcí objemu mléka a měnit jeho složení. Velmi malé množství léčivých látek a/nebo pomocných látek přechází do mateřského mléka a může mít účinky na novorozence. Kojící matky by neměly přípravek Calleto užívat.

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

Nebyl pozorován žádný vliv na schopnost řídit a 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.

V následující tabulce jsou nežádoucí účinky tablet dienogestu 2 mg / ethinylestradiolu 0,03 mg uvedeny podle snižující se frekvence výskytu. Jedná se o frekvence výskytu nežádoucích účinků, které byly pozorovány během klinických studií s tabletami dienogest 2 mg / ethinylestradiol 0,03 mg (celkem se jich účastnilo 3590 žen). Výskyt těchto nežádoucích účinků může být přenesen na užívání přípravku Calleto. Všechny nežádoucí účinky byly pozorovány s frekvencí nižší než 1/10, žádný z nich tedy není označen jako „velmi častý“.

Následuje klasifikace používaná k určení frekvence nežádoucích účinků:

Velmi časté ( $\geq 1/10$ )

Časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ )

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

Vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ )

Velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ), neznámé (nelze odhadovat z dostupných údajů).

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny během studií s tabletami dienogest 2 mg / ethinylestradiol 0,03 mg - Calleto:

Třída orgánových systémů	Frekvence nežádoucích účinků		
	Časté	Méně časté	Vzácné
Poruchy nervového systému	bolest hlavy	migréna, křeč v nohách	ischemická cévní mozková příhoda, cerebrovaskulární poruchy
Psychiatrické poruchy		depresivní nálada, nervozita	anorexie, snížené libido, agresivní reakce, indiference
Poruchy oka		oftalmologické stížnosti	porucha vizu, konjunktivitida, netolerance kontaktních čoček
Poruchy ucha a labyrintu			nedoslýchavost
Srdeční poruchy			tachykardie, srdeční problémy
Cévní poruchy		onemocnění žil, vysoký nebo nízký krevní tlak	tromboflebitida, VTA nebo ATE/ plicní embolie, hematom, cerebrovaskulární poruchy
Poruchy krve a lymfatického systému			anémie
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			sinusitida, astma, infekce horních cest dýchacích
Gastrointestinální poruchy	bolesti břicha	nevolnost, zvracení	průjem
Poruchy kůže a podkožní tkáň		akné, akné podobná dermatitida, exantém, ekzém, podrážděná pokožka, chloazma, ztráta vlasů	multiformní erytém, svědění

Endokrinní poruchy			hypertrichóza, virilismus
Poruchy ledvin a močových cest		záněty močových cest	
Poruchy reprodukčního systému a prsu	zvláštní citlivost nebo bolest v prsou	nepřavidelné krvácení, absence intermenstruačního krvácení, dysmenorhea, zvětšení prsou, vývoj ovariálních cyst, dyspareunie, vaginitida/ vulvovaginitida, změny ve vaginálním sekretu	hypomenorea, mastitida, fibrocystické prsní poruchy, sekrece prsou, leiomyom, endometritida, salpingitida
Infekce a infestace		vaginální kandidóza nebo jiné plísňové infekce	
Obecné poruchy a reakce v místě aplikace		návaly horka, únava / slabost, indisponovanost, bolesti zad, změny tělesné hmotnosti, zvýšený apetit, otoky	alergické reakce, symptomy podobné chřipce

U žen, které používají kombinovanou perorální antikoncepci, se mohou projevit následující nežádoucí účinky:

- venózní nebo arteriální tromboembolismus,
- cerebrovaskulární příhody,
- hypertenze,
- nádory jater,
- vývoj nebo zhoršení poruch po užívání COC. Jedná se o poruchy jako Crohnova nemoc, ulcerózní kolitida, porfyrie, systémový lupus erythematosus, herpes gestationis, Sydenhamova chorea, hemolyticko-uremický syndrom, cholestatická žloutenka.
- chloazma.

U žen užívajících perorální antikoncepci je lehce zvýšené riziko karcinomu prsu. Protože je však riziko rozvoje karcinomu prsu ve věku pod 40 let nízké, riziko rakoviny prsu je malé při porovnání s celkovým rizikem. Další informace viz body 4.3 a 4.4.

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

Další informace viz body 4.3 a 4.4.

#### 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**

Akutní perorální toxicita dienogestu a ethinylestradiolu je malá. Pokud bylo malým dítětem pozřeno jisté významné množství přípravku Calleto, pravděpodobnost vývoje toxických symptomů je malá.

Předávkování může způsobit nevolnost, zvracení a u mladých dívek slabé vaginální krvácení. Není nutná žádná speciální léčba a další případná léčba by měla být pouze symptomatická.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: estrogeny a progestiny - fixní kombinace, kód-ATC: G03AA.

Přípravek Calleto je kombinovaná perorální antikoncepce (COC) s antiandrogenním účinkem, obsahující ethinylestradiol jako estrogenní složkou a dienogest jako gestogenní složkou.

#### Mechanismus účinku

Antikoncepční účinek přípravku Calleto vychází z interakce několika faktorů, z nichž nejdůležitější je inhibice ovulace a změny cervikálního hlenu.

Ethinylestradiol je syntetický estrogen se silným perorálním účinkem. Stejně jako přirozený estradiol má proliferační účinky na epitel ženských pohlavních orgánů. Stimuluje tvorbu cervikálního hlenu, snižuje jeho viskozitu a usnadňuje jeho vytékání. Ethinylestradiol podporuje růst ductus lactiferi a potlačuje laktaci. Ethinylestradiol stimuluje retenci extracelulární tekutiny. Ethinylestradiol ovlivňuje parametry metabolismu lipidů a sacharidů, hemostázu, systém renin-angiotensin-aldosteron a sérové vazebné proteiny.

Dienogest je derivátem nortestosteronu, který má *in vitro* 10krát až 30krát nižší afinitu pro progesteronové receptory než jiné syntetické progestogeny. *In vivo* dienogest nemá signifikantní androgenní, mineralokortikoidní či glukokortikoidní účinek.

Dienogest inhibuje ovulaci sám o sobě při denní dávce 1 mg.

### 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

#### Ethinylestradiol

##### *Absorpce*

Perorálně podávaný ethinylestradiol se rychle a zcela absorbuje. Nejvyšší sérové koncentrace přípravku Calleto (asi 67 pg/ml) je dosaženo během 1,5 až 4 hodin. Během absorpce a během prvního průchodu játry je ethinylestradiol extenzivně metabolizován, což má za následek průměrnou perorální biologickou dostupnost okolo 44%.

##### *Distribuce*

Ethinylestradiol je vysoce, ale nespecificky vázán na sérový albumin (přibližně 98%) a indukuje vzestup sérové koncentrace SHBG. Distribuční objem je uváděn kolem 2,8 – 8,6 l/kg.

##### *Biotransformace*

Ethinylestradiol podléhá presystémové konjugaci jak ve stěně tenkého střeva, tak v játrech. Ethinylestradiol je primárně metabolizován aromatickou hydroxylací, vzniká však velké množství různých hydroxylovaných a methylovaných metabolitů, které jsou přítomny jako volné metabolity nebo konjugované s kyselinou glukuronovou a sírovou. Metabolická clearance je uváděna 2,3 – 7 ml/min/kg.

### *Eliminace*

Hladiny ethinylestradiolu klesají ve dvou dispozičních fázích charakterizované poločasy okolo 1 hodiny a 10 – 20 hodin. Nezměněný ethinylestradiol není vylučován, jeho metabolity jsou vylučovány močí a žlučí v poměru 4 : 6. Poločas exkrece metabolitů je asi 1 den.

### *Rovnovážný stav*

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

### Dienogest

#### *Absorpce*

Po perorálním podání je dienogest rychle a téměř úplně absorbován. Maximální plazmatické koncentrace 51 ng/ml je dosaženo za 2,5 hod po podání jednotlivé dávky. Biologická dostupnost v kombinaci s ethinylestradiolem je asi 96%.

#### *Distribuce*

Dienogest je vázán na sérový albumin a neváže se na transportní protein pro pohlavní hormony (SHBG) ani na transportní protein pro kortikosteroidy (CBG). Okolo 10 % celkové sérové koncentrace je přítomno jako volný steroid, 90 % je nespecificky vázáno na albumin. Distribuční objem dienogestu se pohybuje mezi 37 a 45 l.

#### *Biotransformace*

Dienogest je metabolizován hlavně pomocí hydroxylace. Nicméně konjugace také hraje důležitou roli při vytváření endokrinologicky neaktivních metabolitů. Tyto metabolity jsou z plazmy rychle eliminovány, takže vedle nezměněného dienogestu nelze v lidské plazmě detekovat žádné významné množství metabolitů. Celková clearance po podání jednotlivé dávky je 3,6 l/hod.

#### *Eliminace*

Dienogest má poločas asi 8,5 až 10,8 hodin. Pouze zanedbatelné množství dienogestu je vylučováno ledvinami v nezměněné formě. Jeho metabolity jsou vylučovány močí a žlučí v poměru 3 : 1. Poločas vylučování metabolitů je 14,4 hodin.

Pouze nepatrné množství dienogestu je exkretováno přes ledviny v nezměněné formě. Po dávce 0,1 mg/kg byl poměr renální a fekální exkrece 3:1. Po perorální aplikaci je 86 % dávky eliminováno do 6 dnů. Velká část tohoto je vyloučena během prvních 24 hodin, a to zejména močí.

#### *Rovnovážný stav*

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

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

Během studií na zvířatech byly účinky ethinylestradiolu a dienogestu omezeny pouze na farmakologické vlastnosti aktivních složek.

Reprodukční toxikologické testy s dienogestem prokázaly typické gestogenní účinky: zvýšení abnormalit pre- a postimplantační fáze, prodloužení doby těhotenství, zvýšení úmrtnosti novorozenejších mláďat. Je-li zvířatům podávána vysoká dávka dienogestu v pozdní fázi těhotenství a kojení, lze sledovat narušenou plodnost potomků.

Ethinylestradiol je estrogenovou složkou v mnoha kombinovaných perorálních antikoncepčních výrobcích. Ve vysokých dávkách byl embryotoxický a měl škodlivý účinek na diferenciaci urogenitálních orgánů.

Neexistují žádná předklinická data založená na konvenčních studiích toxicity, která by naznačovala, že opakované podání přípravku může být speciálním rizikovým faktorem pro genotoxicitu a karcinogenitu, s výjimkou faktů, které jsou obvykle vztaženy k použití COC, viz nahoře. Mělo by však být stále pamatováno na to, že pohlavní steroidy mohou podporovat růst určitých hormon-dependentních tkání a tumorů.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Jádro tablety

Monohydrát laktózy  
Magnesium-stearát  
Kukuřičný škrob  
Povidon 30  
Mastek

#### Potahová vrstva

Potahová soustava Opaglos 2 bezbarvá, obsahuje:  
Sodná sůl kroskarmelózy  
Glukóza  
Maltodextrin  
Dihydrát citronanu sodného  
Sójový lecithin

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

PVC/PVDC/Al blistr, velikost balení: 21, 3 x 21, 6 x 21 a 13 x 21 potahovaných tablet

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

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

Žádné zvláštní požadavky.

**7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

LITcon SE, Rohanské nábřeží 678/23, 186 00 Praha, Česká republika

**8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

17/069/09-C

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

28. 1. 2009 / 26. 1. 2011

**10. DATUM POSLEDNÍ REVIZE TEXTU**

2. 3. 2017