

Sp. zn. suks371/2021
A k sp. zn. suks233803/2022

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Asumate 0,10 mg/0,02 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Růžové tablety (aktivní tablety):

Jedna růžová potahovaná tableta obsahuje 0,10 mg levonorgestrelu a 0,02 mg ethinylestradiolu.

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna tableta obsahuje 89,38 mg laktózy a sóju.

Potahová vrstva tablety obsahuje hlinitý lak červeně allura AC (E129), hlinitý lak indigokarmínu (E132) a sójový lecithin.

Bílé tablety (tablety placebo):

Tableta neobsahuje žádné léčivé látky.

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna tableta obsahuje 89,50 mg laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

Aktivní tablety jsou růžové, kulaté o průměru 5,7 mm.

Placebo tablety jsou bílé, kulaté o průměru 5,7 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Perorální antikoncepce.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Jak užívat přípravek Asumate

Tablety se musí užívat v pořadí uvedeném na blistru každý den přibližně ve stejnou denní dobu, zapíjejí se podle potřeby tekutinou. Tablety se užívají nepřetržitě. Během 28 po sobě následujících dnů se užívá jedna tableta denně. Užívání z nového blistru začíná následující den po ukončení užívání předchozího blistru. Zhruba za 2 - 3 dny po užití první placebo tablety se většinou objeví krvácení z vysazení, které nemusí být ukončeno před zahájením užívání z dalšího blistru.

Jak začít užívat přípravek Asumate

- Nepředcházelo-li užívání hormonální antikoncepce (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 prvního cyklu bariérovou metodu kontracepce po dobu prvních 7 dní užívání tablet.

- Přechod z jiného kombinovaného hormonálního kontraceptiva (kombinovaného perorálního kontraceptiva (COC), vaginálního kroužku, transdermálních náplastí)
Žena má zahájit užívání přípravku Asumate nejlépe hned následující den po užití poslední aktivní tablety (poslední tableta obsahující léčivou látku) předchozího COC, nejpozději však v den následující po obvyklém intervalu bez užívání tablet nebo placebo tablet předchozího COC. V případě, že žena používala vaginální kroužek nebo transdermální náplast, má se přípravek Asumate začít užívat nejlépe v den jejich odstranění, nejpozději však v den, kdy měla nastat jejich následná aplikace.
- Přechod z antikoncepční metody obsahující pouze progestagen (minipilulka, injekce, implantát) nebo z nitroděložního systému uvolňujícího progestagen (IUS)
Žena může být převedena z minipilulky kdykoliv, změna může být provedena kterýkoliv den (převod z implantátu nebo z IUS musí být proveden 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 doplňkovou bariérovou metodu antikoncepce.
- Užívání po potratu v prvním trimestru
Žena může zahájit užívání okamžitě. Pokud tak učiní, nepotřebuje další antikoncepční opatření.
- Užívání po porodu nebo po potratu ve druhém trimestru
Kojící ženy viz bod 4.6.
Ženě je třeba doporučit, aby zahájila užívání mezi 21. až 28. dnem po porodu nebo po potratu ve druhém trimestru. Pokud zahájí užívání později, je jí 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.

Postup při vynechání tablet

Posledních 7 tablet v blistru jsou tablety placebo. Proto jejich zapomenutí nebude mít žádný vliv na účinek přípravku Asumate. Je však nutné je zlikvidovat, aby neúmyslně neprodlužovaly fázi užívání tablet placebo. Následující pokyny se týkají pouze vynechaných aktivních tablet (prvních 21 tablet v blistru):

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

Je-li užití tablety opožděno o **více než 12 hodin**, antikoncepční ochrana může být snížena. Další opatření se pak mohou řídit následujícími dvěma 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 nepřerušovaného užívání tablet.

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

Den 1-7

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 antikoncepce 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 pravidelnému intervalu bez užívání, tím větší je riziko otěhotnění.

Den 8-14

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

Den 15-21

Vzhledem k nadcházejícímu intervalu užívání placebo tablet je velké nebezpečí snížení spolehlivosti antikoncepce. Přesto však upravením schématu užívání lze předejít snížení antikoncepční ochrany. Bude-li se pacientka řídit některým z následujících dvou možných postupů, není třeba používat další antikoncepční opatření za předpokladu, že po dobu 7 dnů předcházejících vynechání první tablety užila všechny tablety správně. Není-li tomu tak, má být ženě doporučeno, aby zvolila první z následujících dvou možností a použila navíc další antikoncepční opatření po dobu 7 dnů.

1. Uživatelka musí užít poslední vynechanou tabletu okamžitě, jakmile si chybu uvědomí, i kdyby to znamenalo užití dvou tablet současně. Poté pokračuje v užívání tablet v obvyklou dobu. 7 tablet placeba z poslední řady uživatelka zlikviduje. Pak okamžitě zahájí užívání z následujícího blistru. Krvácení z vysazení se pravděpodobně dostaví až po využívání druhého blistru, ale během užívání tablet může dojít ke špinění nebo krvácení z průniku.

2. Ženě lze také poradit, aby přerušila užívání aktivních tablet ze stávajícího blistru. Žena zahájí užívání placebo tablet z poslední řady po dobu 7 dnů včetně dnů, kdy byly tablety vynechány, a následuje užívání z dalšího blistru.

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

Postup v případě gastrointestinálních obtíží

V případě závažnějších gastrointestinálních obtíží nemusí dojít k úplnému vstřebání účinných látek a je nutné používat další antikoncepční metody.

Dojde-li během 3-4 hodin po užití aktivní tablety ke zvracení nebo závažnému průjmům, aplikuje se postup při vynechání tablety uvedený v bodě 4.2 „Postup při vynechání tablet“. Jestliže žena nechce měnit svůj normální harmonogram užívání tablet, musí si vzít tabletu(y) navíc z dalšího blistrového balení.

V případě přetrvávajících nebo opakujících se gastrointestinálních obtíží mají být použita další antikoncepční opatření a uživatelka má informovat lékaře.

Jak posunout nebo oddálit krvácení

Přeje-li si žena oddálit krvácení, musí pokračovat v užívání tablet z dalšího blistru přípravku Asumate bez užívání placebo tablet. Tak lze pokračovat v oddálení krvácení podle potřeby až do vyžívání aktivních tablet druhého blistru. Během této doby může žena pozorovat krvácení z průniku nebo špinění. V pravidelném užívání přípravku Asumate pak žena opět pokračuje po fázi užívání tablet placebo.

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 užívání placebo tablet, tím větší je riziko, že nedojde ke krvácení z vysazení, ale že bude docházet během užívání z následujícího blistru ke krvácení z průniku a špinění (podobně jako při oddálení periody).

Zvláštní skupiny uživatelů

Pediatrická populace

Přípravek Asumate je indikován pouze po menarche.

Starší ženy

Neuplatňuje se. Přípravek Asumate není indikován po menopauze.

Porucha funkce jater

Přípravek Asumate je kontraindikován u žen s těžkou poruchou funkce jater (viz také bod 4.3 „Kontraindikace“).

Porucha funkce ledvin

Přípravek Asumate nebyl u žen s poruchou funkce ledvin specificky studován. Dostupné údaje nenaznačují nutnost změny v používání u této skupiny uživatelů.

Způsob podání

Perorální podání

4.3 Kontraindikace

Kombinovaná hormonální kontraceptiva (CHC) se nesmí podávat ženám v následujících případech. Pokud se některý z následujících uvedených případů poprvé objeví během užívání CHC, užívání přípravku musí být ihned přerušeno.

- 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);
- Známa 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
- Přítomnost nebo anamnéza závažného onemocnění jater až do navrácení jaterních funkcí k normálu
- Jaterní karcinomy nyní nebo v anamnéze (benigní nebo maligní)
- Přítomnost pohlavními steroidy ovlivnitelných malignit (např. pohlavních orgánů nebo prsů) nebo podezření na ně
- Vaginální krvácení s nediagnostikovanou příčinou
- Potvrzené nebo suspektní těhotenství
- Migréna s fokálními neurologickými symptomy v anamnéze
- Hypersenzitivita na léčivé látky, sóju, azobarviva, nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Upozornění

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

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

Riziko žilního tromboembolismu (VTE)

Epidemiologické studie naznačují souvislost mezi užíváním COC a zvýšeným rizikem arteriálních a venózních trombotických a tromboembolických onemocnění, jako je infarkt myokardu, hluboká žilní trombóza, plicní embolie a cerebrovaskulární příhody. Tyto nežádoucí účinky se vyskytují vzácně.

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. Rozhodnutí používat přípravek Asumate, má být učiněno pouze po diskusi se ženou, aby se zajistilo, že rozumí riziku VTE u přípravku Asumate, 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.**

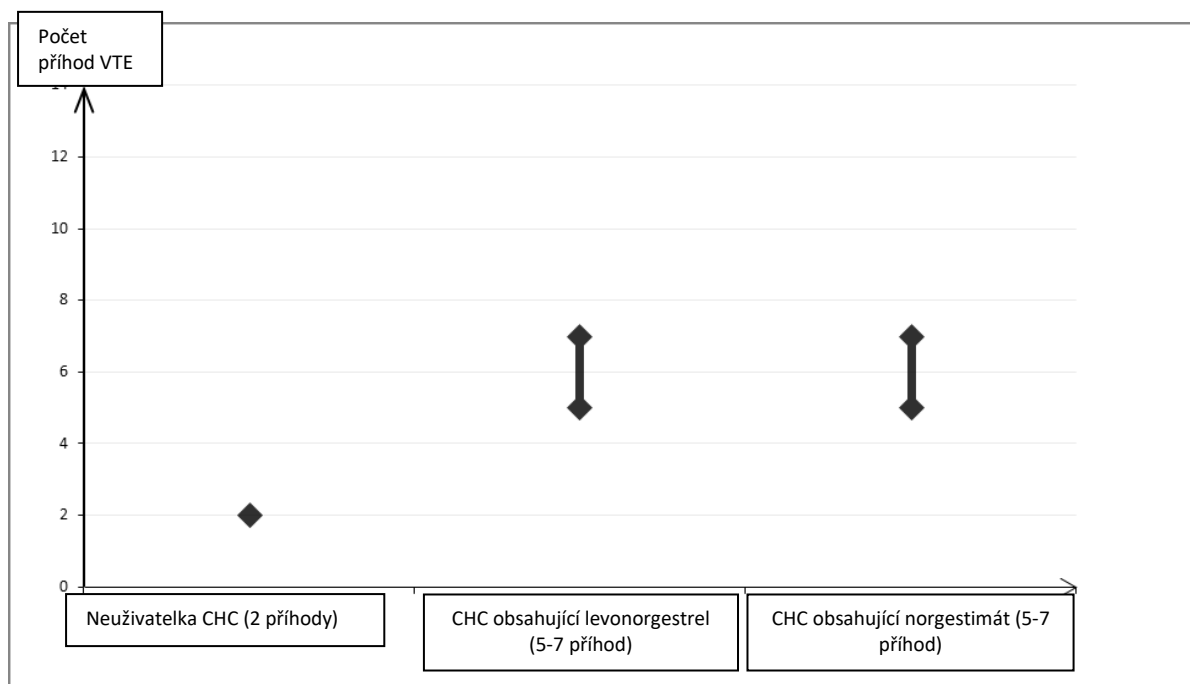
U žen, které neužívají CHC a nejsou těhotné, se asi u 2 z 10 000 vyvine VTE v průběhu jednoho roku. U každé jednotlivé ženy však může být riziko daleko vyšší v závislosti na jejích základních rizikových faktorech (viz níže).

Odhaduje se, že z 10 000 žen, které používají CHC obsahující levonorgestrel se asi u 6¹ vyvine VTE během jednoho roku.

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 za rok



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

¹ 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

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 Asumate 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, nemá 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. 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 používání užívání náplasti/tablety/kroužku (v případě plánovaného chirurgického výkonu minimálně 4 týdny předem) a nezahajovat užívání/používání do dvou týdnů po kompletní remobilizaci. Má se použít další antikoncepční metoda pro zabránění nechtěnému těhotenství. Antitrombotická léčba má být zvážena, pokud přípravek Asumate 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 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 „Těhotenství a kojení“ viz bod 4.6).

Příznaky VTE (hluboká žilní trombóza a plicní embolie)

V případě příznaků má být ženě doporučeno, aby vyhledala okamžitou 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 pociťována pouze vstojе nebo při chůzi;
- zvýšenou teplotu postižené nohy, zarudnutí nebo změnu barvy kůže nohy.

Příznaky plicní embolie (PE) mohou zahrnovat:

- náhlý nástup nevysvětlitelné dušnosti nebo rychlého dýchání;
- náhlý kašel, který může být spojený s hemoptýzou;
- ostrou bolest na hrudi;
- těžké točení hlavy nebo závrať;
- rychlý nebo nepravidelný srdeční tep.

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

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

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

Riziko arteriálního tromboembolismu (ATE)

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

Rizikové faktory ATE

Riziko arteriálních tromboembolických komplikací nebo cerebrovaskulární příhody u uživatelů CHC se zvyšuje u žen s rizikovými faktory (viz tabulka). Přípravek Asumate 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, nemá být CHC předepisována (viz bod 4.3).

Tabulka: Rizikové faktory ATE

Rizikový faktor	Poznámka
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 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, 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, hyperhomocysteinémie, chlopenní srdeční vada a fibrilace síní, dyslipoproteinémie a systémový lupus erytematodes.

Příznaky ATE

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

Příznaky cévní mozkové příhody mohou zahrnovat:

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

- ztrátu vědomí nebo omdlení s nebo bez záchvatu.

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

Příznaky infarktu myokardu (IM) mohou zahrnovat:

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

Arteriální tromboembolické příhody mohou být život ohrožující nebo dokonce fatální.

U žen, které mají kombinaci rizikových faktorů nebo vykazují větší závažnost jednotlivého rizikového faktoru, je třeba vzít v úvahu možnost zvýšeného synergického rizika trombózy. Toto zvýšené riziko může být větší než prosté kumulativní riziko faktorů. COC nesmí být předepisovány v případě negativního vyhodnocení přínosu a rizika (viz bod 4.3).

Biochemické faktory, které mohou naznačovat dědičnou nebo získanou predispozici k žilní nebo arteriální trombóze, zahrnují rezistenci na aktivovaný protein C (APC), hyperhomocysteinemii, deficit antitrombinu III, deficit proteinu C, deficit proteinu S, antifosfolipidové protilátky (antikardiolipinové protilátky, lupusové antikoagulans).

Při vyhodnocování poměru přínosu a rizika má lékař vzít v úvahu, že vhodná léčba těchto stavů může snížit související riziko trombózy a že riziko spojené s těhotenstvím je vyšší než riziko spojené s nízkými dávkami COC (< 0,05 mg ethinylestradiolu).

Tumory

Zvýšené riziko rakoviny děložního čípku u dlouhodobých uživatelék COC bylo hlášeno v některých epidemiologických studiích, stále však přetrvávají polemiky o tom, do jaké míry jsou tyto nálezy způsobeny rozdíly v sexuální chování a dalšími faktory, jako je přetrvávající infekce lidským papilomavirem (HPV).

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

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

V ojedinělých případech byly u uživatelék COC diagnostikovány benigní jaterní tumory a ještě vzácněji maligní jaterní tumory. Vzácně byly tyto tumory příčinou život ohrožujícího nitrobršíšního krvácení. Objev-li se silná bolest v nadbrříšku, zvětšení jater nebo známky nitrobršíšního krvácení u ženy užívající COC, je třeba v diferenciální diagnóze vzít v úvahu možnost jaterního tumoru.

Jiná onemocnění

Ženy s hypertriglyceridemií nebo s rodinnou anamnézou mohou být vystaveny vyššímu riziku pankreatitidy během užívání COC.

Ačkoliv bylo pozorováno malé zvýšení krevního tlaku u mnoha žen užívajících COC, klinicky relevantní zvýšení je vzácné. Pouze v těchto vzácných případech je nutné okamžité přerušení užívání COC. Jestliže během užívání COC již existující hypertenze, stále zvýšený krevní tlak nebo významně zvýšený krevní tlak neodpovídají adekvátně na antihypertenzní léčbu, užívání COC musí být přerušeno. Pokud je to považováno za vhodné, v užívání COC může být opět pokračováno v případě, že normotenzivních hodnot je dosaženo po antihypertenzní léčbě.

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 erythematodes, hemolyticko-uremický syndrom, Sydenhamova chorea, herpes gestationis a ztráta sluchu způsobená otosklerózou, deprese.

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

Akutní nebo chronické poruchy jaterních funkcí si mohou vynutit přerušení užívání COC, dokud se funkce jater nevrátí k normálu. Recidiva cholestatické žloutenky a/nebo pruritus související s cholestázou, které se poprvé vyskytly během těhotenství nebo během dřívějšího užívání hormonální antikoncepce, vyžaduje přerušení užívání COC.

Ačkoliv COC mohou mít vliv na periferní inzulínovou rezistenci a glukózovou toleranci, neexistuje žádný materiál o nutnosti změny léčebného režimu u žen s diabetem, které užívají nízké dávky COC (obsahující <0,05 mg ethinylestradiolu). Avšak ženy s diabetem mají být pečlivě monitorovány, zejména v počáteční fázi užívání COC.

Během užívání COC bylo hlášeno zhoršení Crohnovy choroby a ulcerativní kolitidy.

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

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.

In formace o pomocných látkách

Asumate obsahuje sóju.

Asumate obsahuje laktózu. Pacientky se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Asumate obsahuje azobarviva hlinitý lak červeně allura AC (E 129) a hlinitý lak indigokarmínu (E 132), které mohou způsobit alergické reakce.

Lékařské vyšetření/konzultace

Před prvním zahájením nebo opětovným zahájením užívání přípravku Asumate má být získána kompletní anamnéza (včetně rodinné anamnézy) a musí být vyloučeno těhotenství. Má být změřen krevní tlak a má být provedeno tělesné vyšetření při zvažování kontraindikací (viz bod 4.3) a zvláštních upozornění (viz bod 4.4).

Je důležité, aby byla žena upozorněna na informace o žilní a arteriální trombóze, včetně rizika přípravku Asumate v porovnání s dalšími typy CHC, na příznaky VTE a ATE, známé rizikové faktory a co má dělat v případě suspektní trombózy.

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

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

Snížená účinnost

V případě vynechání aktivních tablet (viz bod 4.2), zvracení nebo průjmu při užívání aktivních tablet (viz bod 4.2) nebo souběžné medikace (viz bod 4.5) může dojít ke snížení účinnosti COC.

Snížení kontroly cyklu

U všech COC se může vyskytnout nepravidelné krvácení (špinění nebo krvácení z průniku), a to zvláště v průběhu prvních měsíců užívání. Proto hodnocení každého nepravidelného krvácení má smysl až po adaptačním intervalu přibližně tří cyklů.

Jestliže tyto stavy přetrvávají nebo se opakují, je třeba uvažovat o nehormonální příčině a využít k tomu přiměřené diagnostické metody, aby se vyloučily malignity nebo těhotenství. Ty mohou zahrnovat i kyretáž.

U některých žen se v době intervalu užívání placebo tablet nemusí dostavit krvácení z vysazení. Pokud byla COC správně užívána podle pokynů uvedených v bodu 4.2, je nepravděpodobné, že je žena těhotná. Pokud nebyla COC správně užívána podle těchto pokynů předtím, než došlo k prvnímu vynechání krvácení z vysazení, nebo pokud se nedostaví krvácení z vysazení dvakrát za sebou, je třeba ihned přerušit užívání COC a vyloučit možné těhotenství.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Poznámka: Informace o předepisování souběžné podávaných léků je nutno konzultovat, aby se rozpoznaly potenciální interakce.

Účinky jiných léčivých přípravků na přípravek Asumate

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 antikoncepce.

Postup

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 látkami indukujícími enzymy mají dočasně používat navíc k COC bariérovou metodu kontracepce nebo jiný způsob kontracepce. Po celou dobu léčby souběžně podávaným přípravkem a následujících 28 dnů po ukončení léčby musí být používána bariérová metoda

kontracepce. 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 látkami indukujícími enzymy, doporučuje se používat jinou spolehlivou nehormonální metodu kontracepce.

V literatuře byly uvedeny tyto nežádoucí účinky:

Látky, které zvyšují clearance COC (snižující účinky COC enzymovou indukcí), např.:

Barbituráty, bosentan, karbamazepin, fenytoin, primidon, rifampicin a léky na 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 progesteronu. 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 induktory):

Klinická relevance potenciální interakce s enzymovými induktory zůstává neznámá.

Současné podávání silných a středně silných inhibitorů CYP3A4 jako jsou azolová antimykotika (např. itrakonazol, vorikonazol, flukonazol), verapamil, makrolidy (např. klarithromycin, erythromycin), diltiazem a grapefruitová šťáva, může vést ke zvýšení plazmatické koncentrace estrogenu nebo progesteronu, nebo obou.

Ve studii s opakovaným podáváním kombinace drospirenonu (3 mg/denně)/ ethinylestradiolu (0,02 mg/denně) zvýšilo současné podávání ketokonazolu, silného inhibitoru CYP3A4, po dobu 10 dnů AUC (0-24h) drospirenonu a ethinylestradiolu 2,7 krát, resp. 1,4 krát.

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

Troleandomycin může při souběžném podávání s COC zvyšovat riziko intrahepatální cholestázy.

Účinky přípravku Asumate na další léčivé přípravky

Perorální kontraceptiva mohou ovlivnit metabolismus jiných léčivých látek. Tudíž mohou být buď zvýšeny (např. cyklosporin) nebo sníženy (např. lamotrigin) jejich plasmatické a tkáňové koncentrace. *In vitro* je ethinylestradiol reverzibilním inhibitorem CYP2C19, CYP1A1 a CYP1A2 a pevně vázaným inhibitorem CYP3A4/5, CYP2C8 a CYP2J2. V klinických studiích podávání hormonálního kontraceptiva obsahujícího ethinylestradiol nevedlo k žádnému nebo vedlo jen ke slabému zvýšení plazmatických koncentrací substrátů CYP3A4 (např. midazolam), zatímco plazmatické koncentrace substrátů CYP1A2 se mohou zvýšit slabě (např. theofylin) nebo středně (např. melatonin a tizanidin).

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 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 Asumate před zahájením léčby těmito kombinovanými léčebnými režimy převést na alternativní antikoncepční metodu (např. antikoncepci obsahující jen gestagen nebo nehormonální metody antikoncepce). Přípravek Asumate je možné znovu začít užívat 2 týdny po ukončení léčby těmito léčebnými režimy.

Laboratorní vyšetření

Užívání antikoncepčních steroidů může ovlivnit výsledky některých laboratorních testů, včetně biochemických parametrů jaterních, thyreoidálních, adrenálních a renálních funkcí, plazmatických hladin (vazebných) proteinů (např. globulinu vážícího kortikosteroid a lipidové/lipoproteinové frakce), parametry metabolismu uhlohydrátů a parametry koagulace a fibrinolýzy. Změny však obvykle zůstávají v rozmezí normálních laboratorních hodnot.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Asumate není indikován během těhotenství.

Pokud během užívání přípravku Asumate žena otěhotní, další užívání musí být ukončeno. Rozsáhlé epidemiologické studie však nezaznamenaly zvýšené riziko vrozených vad u dětí narozených ženám užívajícím COC před otěhotněním, ani teratogenní vliv COC nezáměrně užívaných v časném těhotenství.

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

Kojení

Kojení může být ovlivněno COC, která mohou snižovat množství a měnit složení mateřského mléka. Z toho důvodu se užívání COC obecně nedoporučuje, dokud kojící matka dítě zcela neodstaví. Malé množství antikoncepčních steroidů a/nebo jejich metabolitů může být vylučováno do mléka. Tato množství mohou mít vliv na dítě.

4.7. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nebyly provedeny žádné studie hodnotící účinky na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. U uživatelek COC nebyly pozorovány žádné účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8. Nežádoucí účinky

Nejčastějšími nežádoucími účinky jsou nauzea, bolest břicha, zvýšení tělesné hmotnosti, bolest hlavy, depresivní nálada, změna nálady, bolest prsů, citlivost prsů. Vyskytují se u ≥ 1 % uživatelek.

Závažnými nežádoucími účinky jsou arteriální a žilní tromboembolismus.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky, které byly hlášeny u uživatelůk COC, ale u kterých nebyla souvislost s užíváním potvrzena ani vyvrácena*:

Třída orgánových systémů	Časté (≥1/100 až <1/10)	Méně časté (≥1/1000 až <1/100)	Vzácné (≥1/10000 až <1/1000)	Není známo
Poruchy oka			Intolerance kontaktních čoček	
Gastrointestinální poruchy	Nauzea, bolesti břicha	Zvracení, průjem		
Poruchy imunitního systému			Hypersenzitivita	Exacerbace příznaků dědičného a získaného angioedému.
Vyšetření	Zvýšení hmotnosti		Snížení hmotnosti	
Poruchy metabolismu a výživy		Retence tekutin		
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy	Migréna		
Psychiatrické poruchy	Depresivní nálada, změny nálady	Snížení libida	Zvýšení libida	
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Bolest prsů, citlivost prsů	Hypertrofie prsů	Vaginální výtok, sekrece z prsů	
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Vyrážka, kopřivka	Erythema nodosum, erythema multiforme	
Cévní poruchy			Arteriální tromboembolismus (ATE), Žilní tromboembolismus (VTE)**	

* K popisu určitého nežádoucího účinku je uveden nejvhodnější termín podle MedDRA (verze 12.0). Synonyma nebo související stavy zde nejsou uvedeny, ale je třeba je také vzít v úvahu.

** Odhadovaná frekvence, z epidemiologických studií zahrnujících skupinu kombinovaných perorálních kontraceptiv.

„Venózní a arteriální tromboembolické příhody“ shrnuje následující lékařské entity:

Periferní hluboká žilní okluze, trombóza a embolie/plicní cévní okluze, trombóza, embolie a infarkt/infarkt myokardu/mozkový infarkt a cévní mozková příhoda nespecifikovaná jako krvácivá

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.

Nežádoucí účinky s velmi nízkou frekvencí nebo s opožděným nástupem symptomů, které jsou považovány za související se skupinou kombinovaných perorálních kontraceptiv, jsou uvedeny níže (viz také body "Kontraindikace" a „Zvláštní upozornění a opatření pro použití“).

Tumory

- U uživatelů perorální kontracepce je velmi mírně zvýšena frekvence diagnózy rakoviny prsu. Protože rakovina prsu je u žen pod 40 let vzácná, počet případů navíc je malý ve vztahu k celkovému riziku rakoviny prsu. Kauzální vztah k COC není znám.
- Nádory jater (benigní a maligní)

Další stavy

- Ženy s hypertriacylglycerolemií (zvýšené riziko pankreatitidy při užívání COC)
- Hypertenze
- Výskyt nebo zhoršení stavů, kde spojitost s COC není jednoznačná: žloutenka a/nebo pruritus související s cholestázou, tvorba žlučových kamenů, porfyrie, systémový lupus erythematodes, hemolyticko-uremický syndrom, Sydenhamova chorea, herpes gestationis, ztráta sluchu způsobená otosklerózou
- Poruchy funkce jater
- Změny glukózové tolerance nebo vliv na periferní inzulínovou rezistenci
- Crohnova choroba, ulcerózní kolitida
- Chloasma

Interakce

Interakce jiných léčivých látek (enzymových induktorů) s perorální antikoncepcí mohou vést ke krvácení z průniku a/nebo k selhání kontracepce (viz bod 4.5).

U žen s vrozeným angioedémem mohou exogenní estrogeny vyvolat nebo zhoršit příznaky angioedému.

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: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

Nebyly hlášeny žádné závažné nežádoucí účinky z předávkování. Příznaky, které mohou nastat zahrnují: nauzeu, zvracení a u mladých dívek se může objevit slabé vaginální krvácení, krvácení z vysazení. Krvácení z vysazení se může objevit dokonce i u dívek před menarche, pokud náhodně užily tento přípravek. Neexistuje specifické antidotum a další léčení, je-li nezbytné, se řídí příznaky.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: pohlavní hormony a modulátory genitálního systému; progestiny a estrogeny, fixní kombinace

ATC kód: G03AA07

Antikoncepční účinek kombinovaných perorálních kontraceptiv (COC) je založen na spolupůsobení různých faktorů. Nejdůležitější z nich je inhibice ovulace a změna v cervikální sekreci.

Při správném užívání kombinovaných perorálních kontraceptiv je míra selhání přibližně 1 % za rok. Míra selhání se může zvýšit, pokud dojde k vynechání tablety nebo jsou tablety užívány nesprávným způsobem.

Byly provedeny klinické studie u 2498 žen ve věku od 18 do 40 let. Celkový Pearl Index vypočtený na základě 15 026 léčebných cyklech z těchto studií byl 0,69 (horní hranice 95% intervalu spolehlivosti 0,30-1,36).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Ethinylestradiol

Absorpce

Perorálně podaný ethinylestradiol je rychle a kompletně absorbován. Nejvyšší sérové koncentrace okolo 50 pg/ml je dosaženo během 1 – 2 hodin. Během absorpce a během prvního průchodu játry je ethinylestradiol extenzivně metabolizován, což má za následek průměrnou perorální biologickou dostupnost přibližně 45 % s velkou interindividuální variabilitou okolo 20-65 %.

Distribuce

Ethinylestradiol je vysoce ale nespecificky vázán na sérový albumin (přibližně 98 %) a indukuje vzestup sérové koncentrace SHBG. Byl hlášen zdánlivý distribuční objem okolo 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 a tyto jsou přítomny jako volné metabolity a jako konjugáty s kyselinou glukuronovou a sírovou. Byla hlášena metabolická clearance 2,3-7 ml/min/kg.

Eliminace

Hladiny ethinylestradiolu klesají ve dvou fázích charakterizovaných poločasy okolo 1 hodiny a okolo 10-20 hodin. Nezměněné léčivo není vylučováno; metabolity ethinylestradiolu jsou vylučovány močí a žlučí v poměru 4 : 6. Poločas exkrece metabolitů je asi 1 den.

Rovnovážný stav

Po každodenním podávání přípravku Asumate stoupají koncentrace ethinylestradiolu v séru zhruba dvojnásobně. Vzhledem k variabilnímu poločasu závěrečné dispoziční fáze ze séra a vzhledem ke každodennímu podávání, bude sérových hladin ethinylestradiolu v rovnovážného stavu dosaženo asi za jeden týden.

Levonorgestrel

Absorpce

Levonorgestrel je po perorálním podání rychle a kompletně absorbován. Maximální sérové koncentrace 2,3 ng/ml jsou dosaženy zhruba za 1,3 hodiny po požití jednotlivé dávky. Levonorgestrel je po perorálním podání téměř kompletně biologicky dostupný.

Distribuce

Levonorgestrel je vázán na sérový albumin a na sex hormone binding globulin (SHBG). Pouze 1,1 % celkové sérové hladiny látky je přítomno ve formě volného steroidu, přibližně 65 % je specificky vázáno na SHBG a přibližně 34 % nespecificky na albumin. Ethinylestradiolem zapříčiněné zvýšení koncentrace SHBG ovlivňuje poměr levonorgestrelu vázaného na sérové proteiny, způsobuje zvýšení SHBG-vázané frakce a snížení albumin-vázané frakce. Zdánlivý distribuční objem levonorgestrelu je 129 l.

Biotransformace

Levonorgestrel je rozsáhle metabolizován. Hlavní metabolity v plazmě jsou nekonjugované a konjugované formy 3 α , 5 β -tetrahydrolevonorgestrelu. Na základě *in vitro* a *in vivo* studií je CYP3A4 hlavním enzymem podílejícím se na metabolismu levonorgestrelu. Rychlost metabolické clearance ze séra je přibližně 1,0 ml/min/kg.

Eliminace

Hladiny levonorgestrelu klesají ve dvou fázích. Závěrečná fáze je charakterizována poločasem přibližně 25 hodin. Levonorgestrel se nevylučuje v nezměněné formě. Jeho metabolity jsou vylučovány močí a žlučí v poměru přibližně 1 : 1. Poločas exkrece metabolitů je asi 1 den.

Rovnovážný stav

Po každodenním podávání sérové hladiny léčiva stoupají zhruba trojnásobně, rovnovážného stavu dosahují ve druhé polovině léčebného cyklu. Farmakokinetika levonorgestrelu je ovlivněna hladinami SHBG, které se zvyšují 1,5-1,6násobně, je-li podán společně s ethinylestradiolem. V rovnovážném stavu jsou mírně sníženy rychlost clearance a distribuční objem na 0,7 ml/min/kg, respektive zhruba 100 l.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Preklinické údaje získané na základě konvenčních studií toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu a reprodukční toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Stále je však nutné vzít v úvahu, že pohlavní steroidy mohou podporovat růst určitých hormon-dependentních tkání a tumorů.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Aktivní tablety (růžové tablety)

Laktóza

Povidon K30 (E1201)

Magnesium-stearát (E572)

Potahová soustava Opadry II růžová:

Polyvinyl alkohol

Mastek (E553b)

Oxid titaničitý (E171)

Makrogol 3350

Hlinitý lak červeně allura AC (E129)
Lecithin (E322)
Červený oxid železitý (E172)
Hlinitý lak indigokarmínu (E132)

Placebo tablety (bílé tablety)

Laktóza
Povidon K30 (E1201)
Magnesium-stearát (E572)

Potahová soustava Opadry II bílá:
Polyvinyl alkohol
Mastek (E553b)
Oxid titaničitý (E171)
Makrogol 3350

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

Al/PVC/PVDC /Al blistr

Velikost balení:

1x 21+7 potahovaných tablet (21 aktivních růžových tablet plus 7 bílých tablet placebo)
3x 21+7 potahovaných tablet (21 aktivních růžových tablet plus 7 bílých tablet placebo)
6x 21+7 potahovaných tablet (21 aktivních růžových tablet plus 7 bílých tablet placebo)

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Exeltis Czech s.r.o.
Želetavská 1449/9
Praha 4 – Michle
Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

17/014/15-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

25. 2. 2015/ 15. 8. 2017

10. DATUM REVIZE TEXTU

14. 4. 2023