

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Flaya 0,030 mg/2 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje ethinylestradiolum 0,030 mg a chlormadinoni acetat 2 mg.

Pomocná látka se známým účinkem:

Jedna potahovaná tableta obsahuje 65,37 mg monohydrátu laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Kulaté růžové potahované tablety.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Hormonální antikoncepce.

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

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Jedna potahovaná tableta musí být užita každý den ve stejnou dobu (nejlépe večer) 21 po sobě jdoucích dnů, s následnou sedmidenní přestávkou, kdy se tablety neužívají. Během 2-4 dnů po užití poslední tablety by se mělo objevit krvácení ze spádu podobné menstruaci. Po sedmidenním období bez medikace, má medikace pokračovat užíváním dalšího blistru přípravku Flaya, bez ohledu na to, zda již krvácení ustalo.

Způsob podání

Potahovaná tableta má být vytlačena z blistru z místa, které odpovídá označením danému dni v týdnu a polknuta celá, v případě potřeby s malým množstvím tekutiny. V každodenním užívání potahovaných tablet se pokračuje ve směru šipky.

Začátek užívání potahovaných tablet

Nebyla užívána žádná hormonální antikoncepce (v průběhu posledního menstruačního cyklu)

První potahovaná tableta má být užita první den přirozeného menstruačního cyklu ženy. Je-li první tableta užita první den menstruace, antikoncepce začíná první den užívání a pokračuje také během sedmidenního období bez medikace.

První potahovaná tableta může být užita také 2.-5. den menstruace, bez ohledu na to, zda krvácení skončilo či ne. V takovém případě musí být prvních sedm dnů užívání použita doplňková bariérová antikoncepce.

Jestliže menstruace začne o více než 5 dnů dříve, má být žena instruována, aby počkala se začátkem užívání přípravku Flaya do začátku další menstruace.

Přechod z jiné hormonální antikoncepce na přípravek Flaya

Přechod z 22denní hormonální antikoncepce nebo jiné 21denní hormonální antikoncepce:

Všechny tablety z původního balení se mají využít jako obvykle. První potahovaná tableta přípravku Flaya se má užít následující den. V tomto případě není žádný interval bez užívání tablet a žena nemusí také čekat na začátek dalšího krvácení z vysazení. Doplňková antikoncepční opatření nejsou nutná.

Přechod z kombinované hormonální antikoncepce užívané denně (28denní antikoncepce)

Užívání přípravku Flaya má být zahájeno následující den po užití poslední účinné tablety z blistru 28denní antikoncepce (tj. po užití 21 nebo 22 tablet). První potahovaná tableta přípravku Flaya se má užít následující den. V tomto případě není žádný interval bez užívání tablet a žena také nemusí čekat na začátek dalšího krvácení ze spádu. Doplňková antikoncepční opatření nejsou nutná.

Přechod z tablet obsahujících pouze progesteron („POP“)

První potahovaná tableta přípravku Flaya se má užít následující den po ukončení užívání přípravku obsahujícího pouze progesteron. Během prvních sedmi dnů je nutné používat doplňkové bariérové antikoncepční prostředky.

Přechod z injekční hormonální antikoncepce nebo implantátu

Užívání přípravku Flaya má být zahájeno v den odstranění implantátu nebo v den, kdy byla plánována injekce. Během prvních sedmi dnů je nutné používat doplňkové bariérové antikoncepční prostředky.

Po spontánním nebo umělém potratu v prvním trimestru

Po samovolném nebo umělém potratu v prvním trimestru je možno začít užívat přípravek Flaya ihned. V tomto případě žádná další antikoncepční opatření nejsou nutná.

Po porodu nebo spontánním potratu nebo umělém potratu v druhém trimestru

Po porodu či potratu může žena, která nekojí, začít užívat po 21-28 dnech, a v tomto případě není nutná žádná další doplňková antikoncepce.

Pokud žena začne s užíváním později než za 28 dnů po porodu či potratu, jsou během prvních sedmi dnů nutné doplňkové antikoncepční prostředky.

Pokud už měla žena pohlavní styk, před zahájením užívání musí být vyloučeno těhotenství nebo musí žena se začátkem užívání vyčkat do začátku příští menstruace.

Kojení (viz bod 4.6)

Přípravek Flaya se nemá užívat v období kojení.

Po přerušení užívání přípravku Flaya

Po přerušení užívání přípravku Flaya může být první cyklus prodloužen přibližně o jeden týden.

Nepravidelné užívání tablet

Jestliže žena zapomene užít potahovanou tabletu, ale užije ji **do 12 hodin**, žádná další antikoncepční opatření nejsou nutná. Má se pokračovat v užívání potahovaných tablet jako obvykle.

Jestliže je obvyklý interval pro užití tablety prodloužený **o více než 12 hodin**, spolehlivost antikoncepčního účinku přípravku je snížena. Poslední zapomenutá tableta se má užít okamžitě. Další potahované tablety se užívají jako obvykle. Navíc je třeba po dobu dalších 7 dnů používat bariérovou metodu antikoncepce, např. kondom. Pokud blister obsahuje méně než 7 tablet, pak je třeba zahájit užívání dalšího blistru přípravku Flaya co nejdříve po využívání předchozího, tj. mezi blistry nemá být žádný interval bez užívání tablet (pravidlo sedmi dnů). Normální krvácení ze spádu se pravděpodobně objeví až po využívání druhého blistru; avšak často se během užívání tablet může objevit špinění nebo krvácení z průniku. Jestliže se krvácení ze spádu neobjeví po využívání druhého blistru, pak musí být proveden těhotenský test.

Doporučení v případě zvracení/průjmu

Jestliže se objevuje zvracení během 3-4 hodin po podání tablet nebo dojde k rozvoji těžkého průjmu, vstřebávání může být neúplné a není dále zaručena spolehlivá antikoncepce. V takovém případě má být dodržena doporučení z odstavce „Nepravidelné užívání tablet“ (viz výše). Užívání přípravku Flaya má pokračovat. Ve zbytku cyklu však mají být používány doplňkové bariérové antikoncepční prostředky.

4.3 Kontraindikace

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

Pokud se v průběhu užívání přípravku některé z nich objeví, užívání přípravku Flaya musí být okamžitě přerušeno:

- Dekompenzovaný diabetes
- Nekompenzovaná hypertenze nebo významné zvýšení krevního tlaku (hodnoty trvale přesahující 140/90 mm Hg).
- 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 hyperhomocysteinemie a antifosfolipidové protilátky (antikardiolipinové protilátky, lupus antikoagulans);
 - anamnéza migrény s fokálními neurologickými příznaky;
 - vysoké riziko arteriálního tromboembolismu v důsledku vícečetných rizikových faktorů (viz bod 4.4) nebo přítomnosti jednoho závažného rizikového faktoru, jako je:
 - diabetes mellitus s cévními příznaky;
 - závažná hypertenze;
 - závažná dyslipoproteinemie.
- Hepatitida, žloutenka, poruchy jaterních funkcí do doby návratu jaterních testů k normálu
- Generalizovaný pruritus, cholestáza, zejména v průběhu předchozího těhotenství nebo terapie estrogeny
- Dubin-Johnsonův syndrom, Rotorův syndrom, poruchy průtoku žluče
- Jaterní tumory, v současné době nebo v anamnéze

- Silné bolesti v epigastriu, zvětšení jater, nebo příznaky intraabdominální hemoragie (viz bod 4.8)
- První nebo opětovný výskyt porfyrie (všech tří forem, zejména získané porfyrie)
- Přítomnost hormonálně dependentních maligních nádorů, nebo jejich výskyt v anamnéze, např. prsu nebo dělohy
- Těžké poruchy lipidového metabolismu
- Pankreatitida, nebo takové příznaky v anamnéze, jsou-li spojeny s těžkou hypertriacylglycerolemii
- První výskyt migrenózních bolestí hlavy nebo častější výskyt neobvykle silných bolestí hlavy
- Migréna s fokálními neurologickými příznaky v anamnéze („migraine accompagnée“)
- Akutní senzorické poruchy, např. zrakové nebo sluchové poruchy
- Motorické poruchy (zvláště parézy)
- Zvýšení četnosti epileptických záchvatů
- Těžké deprese
- Zhoršující se otoskleróza v předchozích těhotenstvích
- Neobjasněná amenorea
- Hyperplazie endometria
- Neobjasněné krvácení z genitálií
- Meningeom nebo meningeom v anamnéze
- Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6

Jeden závažný rizikový faktor nebo kumulace rizikových faktorů venózní nebo arteriální trombózy mohou znamenat kontraindikaci (viz bod 4.4).

Přípravek Flaya je kontraindikovaný 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

Kouření zvyšuje riziko závažných kardiovaskulárních nežádoucích účinků kombinované hormonální antikoncepce (CHC). Riziko se zvyšuje s věkem a počtem cigaret a je velmi zřetelné u žen nad 35 let. Ženy nad 35 let, které kouří, mají používat jiné antikoncepční metody.

Užívání CHC je spojeno se zvýšeným rizikem různých závažných onemocnění, jako infarkt myokardu, tromboembolická choroba, cévní mozková příhoda nebo jaterní nádory. Další rizikové faktory, jako hypertenze, hyperlipidemie, obezita a diabetes mellitus zřetelně zvyšují riziko morbidity a mortality.

Pokud jsou přítomna jakákoli onemocnění nebo rizikové faktory uvedené níže, má být vhodnost přípravku Flaya 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 Flaya ukončit.

Tromboembolické onemocnění a jiná vaskulární onemocnění

Výsledky epidemiologických studií ukazují, že existuje vztah mezi užíváním hormonální antikoncepce a zvýšeným rizikem venózních nebo arteriálních tromboembolických onemocnění, např. infarktu myokardu, apoplexie, hluboké žilní trombózy a plicní embolie. Tyto příhody jsou vzácné.

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

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. Jiné přípravky CHC obsahující chlormadinon/ethinylestradiol, jako je přípravek Flaya, mohou mít ve srovnání s levonorgestrellem riziko 1,25krát vyšší. Rozhodnutí používat jakýkoli přípravek jiný než ten, který má nejnižší riziko VTE, má být učiněno po diskuzi 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 trvající 4 týdny nebo déle.

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

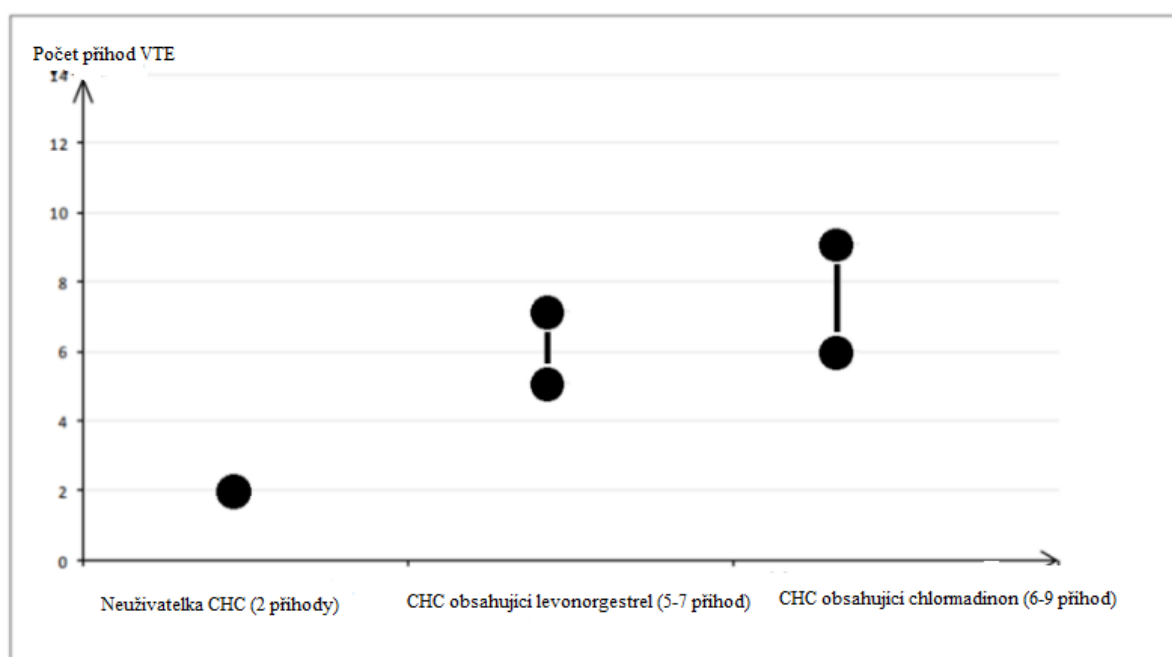
Epidemiologické studie u žen, které používají nízkou dávku kombinované perorální antikoncepce (< 50 µg ethinylestradiolu) ukázaly, že z 10 000 žen se přibližně u 6 až 12 vyvine VTE během jednoho roku.

Odhaduje se, že z 10 000 žen, které používají CHC obsahující chlormadinon, se asi u 6 až 9 žen vyvine VTE během jednoho roku; to je srovnatelné s přibližně 6¹ případy u žen, které používají CHC obsahující levonorgestrel.

Tento počet VTE za rok u nízkodávkové CHC je menší, než počet očekávaný u žen během těhotenství nebo v období po porodu.

VTE může být fatální v 1-2 % případů.

Počet případů VTE na 10 000 žen za rok



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 Flaya 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, 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, jakýkoliv 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 nezačínat 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 Flaya 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, má být žena před rozhodnutím o používání jakékoli CHC odeslána k odborníkovi na konzultaci.
Další onemocnění související s VTE	Zhoubné onemocnění, systémový lupus erythematodes, hemolyticko- uremický syndrom, chronické zánětlivé onemocnění střev (Crohnova choroba nebo ulcerózní kolitida a srpkovitá anemie.
Vyšší věk	Zvláště nad 35 let

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

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

Příznaky VTE (hluboká žilní trombóza a plicní embolie)

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

Příznaky hluboké žilní trombózy (DVT) mohou zahrnovat:

- jednostranný otok 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 Flaya 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, 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 suspekt ní hereditární predispozice, má být žena odeslána k odborníkovi na konzultaci před rozhodnutím o používání jakékoli CHC.
Migréna	Zvýšení frekvence nebo závažnosti migrény během používání CHC (což může být prodromální známka cévní mozkové příhody) může být důvodem okamžitého ukončení léčby
Další onemocnění související s nežádoucími cévními příhodami	Diabetes mellitus, hyperhomocysteinemie, chlopenní srdeční vada a fibrilace síní, dyslipoproteinémie a systémový lupus erytematodes.

Příznaky ATE

V případě příznaků má být ženě doporučeno, aby okamžitě 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.

Uživatelky CHC musí být informovány o tom, že musí vyhledat lékaře v případě výskytu možných příznaků trombózy. Přípravek Flaya musí být vysazen při podezření na trombózu nebo jejím potvrzení.

Nádory

Některé epidemiologické studie ukazují, že dlouhodobé užívání perorální antikoncepce je rizikový faktor pro rozvoj karcinomu děložního hrdla u žen, které jsou infikovány lidským papiloma virem (HPV). Ale vede se polemika, do jaké míry jsou tyto nálezy ovlivněny dalšími možnými faktory (např. rozdíly v počtu sexuálních partnerů nebo používání mechanických prostředků antikoncepce) (viz také „Lékařské vyšetření“).

Meta-analýza 54 epidemiologických studií ukázala, že užívání perorální antikoncepce lehce zvyšovalo riziko karcinomu prsu ($RR=1,24$). Zvýšené riziko je přechodné a snižuje se postupně v průběhu 10 let od ukončení užívání. Tyto studie neuvádějí žádné údaje o příčinách. Zaznamenané zvýšené riziko je možno přičítat časně diagnóze karcinomu prsu u uživatelky CHC, biologickým účinkům CHC nebo kombinaci obou faktorů.

V průběhu užívání perorální antikoncepce byly zaznamenány vzácné případy vzniku benigních, a ještě vzácněji maligních, jaterních tumorů. V ojedinělých případech mohou tumory vést k život ohrožujícímu nitrobršíšnému krvácení. V případě krutých bolestí břicha, které spontánně neodeznějí, hepatomegalie nebo při známkách nitrobršíšného krvácení musí být možnost jaterního tumoru vzata do úvahy a užívání přípravku Flaya musí být přerušeno.

Meningeom:

Výskyt meningeomů (solitárních a mnohočetných) byl hlášen v souvislosti s užíváním chlormadinon-acetátu zejména ve vysokých dávkách a při dlouhodobém užívání (několik měsíců až let). Pacientky mají být v souladu s klinickou praxí sledovány s ohledem na známky a příznaky meningeomů. Pokud je u pacientky diagnostikován meningeom, jakákoli léčba obsahující chlormadinon-acetát musí být preventivně ukončena.

Existují určité důkazy, že riziko meningeomu se může snížit po ukončení léčby chlormadinon-acetátem.

Ostatní onemocnění

Mnoho žen, které užívají hormonální antikoncepci má lehce zvýšený krevní tlak; ale klinicky signifikantní zvýšení je vzácné. Souvislost mezi užíváním hormonální antikoncepce a klinicky manifestní hypertenzí nebylo dosud potvrzeno. Objeví-li se klinicky signifikantní zvýšení krevního tlaku během užívání přípravku Flaya, jeho užívání má být přerušeno a hypertenze léčena. Užívání přípravku Flaya může pokračovat, jakmile se po antihypertenzní léčbě vrátí hodnoty krevního tlaku k normálu.

U žen s herpes gestationis v anamnéze může dojít v průběhu užívání CHC k jeho opětovnému výskytu. Ženy s hypertriglyceridemií v anamnéze osobní nebo při jejím výskytu v rodinné anamnéze mají v průběhu užívání CHC zvýšené riziko pankreatitidy. Akutní nebo chronické poruchy jaterních funkcí si mohou vynutit přerušování užívání CHC do doby, kdy se hodnoty jaterních testů vrátí k normálu. Opětovný výskyt cholestatické žloutenky, která se poprvé objevila v průběhu těhotenství nebo předchází užívání pohlavních hormonů vyžaduje přerušování podávání CHC.

CHC může ovlivňovat periferní inzulinovou rezistenci nebo toleranci glukosy. Proto mají být diabetičky po dobu užívání perorální antikoncepce pečlivě sledovány.

Méně často se může objevit chloasma, obzvláště u žen s chloasma gravidarum v anamnéze. Ženy se sklonem k rozvoji chloasma se během užívání perorální antikoncepce nemají vystavovat slunci nebo ultrafialovému záření.

Zvláštní opatření

Podávání estrogenů nebo kombinace estrogen/progesteron může mít negativní účinek na určitá onemocnění/potíže. Zvláštní lékařský dohled je nutný v případech:

- epilepsie
- sklerózy multiplex
- tetanie
- migrény (viz také bod 4.3)
- astmatu
- kardiální nebo renální insuficience
- onemocnění chorea minor
- diabetu mellitu (viz také bod 4.3)
- jaterních onemocněních (viz také bod 4. 3)
- dyslipoproteinemie
- autoimunitních chorob (včetně lupus erythematosus)
- obezity
- hypertenze (viz také bod 4.3)
- endometriózy
- varikózního syndromu
- flebitidy (viz také bod 4.3)
- poruch srážlivosti krve (viz také bod 4.3)
- mastopatie
- děložních myomů
- onemocnění herpes gestationis
- deprese (viz také bod 4.3)
- chronického onemocnění střev (Crohnova choroba, ulcerózní kolitida; viz také bod 4.8)

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

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

Lékařské vyšetření/konzultace

Před dalším zahájením léčby přípravkem Flaya má být získána kompletní anamnéza (včetně rodinné anamnézy) a musí být vyloučeno těhotenství. Má se změřit krevní tlak a má být provedeno tělesné vyšetření při zvažování kontraindikací (viz bod 4.3) a varování (viz bod 4.4). To by se mělo v průběhu užívání přípravku Flaya provádět každoročně. Pravidelné lékařské vyšetření je nutné i proto, že kontraindikace (např. tranzitní ischemické ataky) nebo rizikové faktory (např. venózní nebo arteriální trombóza v rodinné anamnéze) se mohou objevit poprvé až při užívání hormonální antikoncepce. Lékařské vyšetření by mělo zahrnovat změření krevního tlaku, vyšetření prsů, břicha, vnitřních i zevních pohlavních orgánů, cervikální stěr a příslušné laboratorní testy.

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

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

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

Oslabení účinku

Vynechání potahované tablety, zvracení nebo poruchy střevní včetně průjmu, dlouhodobé současné užívání určitých léčivých přípravků nebo ve velmi vzácných případech metabolické poruchy mohou oslabit antikoncepční účinnost.

Vliv na kontrolu cyklu

Krvácení z průniku a špinění

Všechny přípravky hormonální antikoncepce mohou vyvolat nepravidelné vaginální krvácení (krvácení z průniku/špinění), zejména v několika prvních cyklech užívání. Proto lékařské vyhodnocení nepravidelnosti cyklů má být provedeno až po období přizpůsobení, což je okolo tří cyklů. Jestliže během užívání přípravku Flaya krvácení z průniku přetrvává nebo se objeví po předešlých pravidelných cyklech, má být provedeno vyšetření k vyloučení těhotenství nebo organické poruchy. Po vyloučení těhotenství a organických poruch, je možné pokračovat v užívání přípravku Flaya nebo převést ženu na jiný přípravek.

Krvácení z průniku může být známkou selhání antikoncepční účinnosti (viz „Nepravidelné užívání tablet“, „Doporučení v případě zvracení“).

Absence krvácení ze spádu

Po 21 dnech užívání se obvykle objeví krvácení ze spádu. Příležitostně a zejména v několika prvních měsících užívání může krvácení ze spádu chybět. Není to nezbytně ukazatelem snížení antikoncepčního účinku. Neobjeví-li se krvácení po jednom cyklu užívání, kdy nebylo užití potahované tablety opominuto, úsek sedmi dnů bez tablet nebyl prodloužen, nebyly užívány současně žádné jiné léky a nedostavilo se zvracení ani průjem, otěhotnění je nepravděpodobné a je možno pokračovat v užívání přípravku Flaya. Pokud nebyl přípravek Flaya užíván podle návodu před prvním vynecháním krvácení ze spádu nebo když se krvácení ze spádu neobjeví ve dvou po sobě jdoucích cyklech, je nutné před dalším užíváním vyloučit těhotenství.

Fytofarmaka obsahující třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*) nemají být užívána současně s přípravkem Flaya (viz bod 4.5).

Tento léčivý přípravek obsahuje laktosu (jako monohydrát laktosy).

Pacientky se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, vrozeným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Poznámka: aby byly zjištěny možné interakce, mají být prověřeny preskripční informace o současně užívaných léčivých přípravcích.

Farmakodynamické interakce

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

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

Farmakokinetické interakce

Účinky jiných léčivých přípravků na přípravek Flaya

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

Postup

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

Krátkodobá léčba

Ženy, které se léčí léky indukujícími enzymy, mají přechodně používat navíc k COC bariérovou nebo jinou kontracepční metodu. Bariérovou metodu je třeba používat po dobu léčby souběžně podávaného léčivého přípravku a dalších 28 dní po ukončení léčby.

Pokud současné užívání léčivého přípravku zasáhne do období ukončení užívání tablet COC ze stávajícího blistru, pak se má další blister COC začít užívat bez obvyklého intervalu bez užívání tablet.

Dlouhodobá léčba

Pokud je žena dlouhodobě léčena léčivými látkami indukujícími jaterní enzymy, doporučuje se používat jinou spolehlivou nehormonální metodu kontracepce.

V literatuře byly popsány následující interakce.

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

Barbituráty, bosentan, karbamazepin, fenytoin, primidon, rifampicin a léky k léčbě HIV infekce 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 estrogenů nebo progesteronů. Celkový účinek těchto změn může být v některých případech klinicky významný.

Proto je třeba se seznámit s informací o přípravku současně podávaných HIV/HCV léčivých přípravků, aby byly identifikovány možné interakce a případná související doporučení. V případě jakýchkoliv pochyb má žena léčená inhibitorem proteáz nebo nenukleosidovým inhibitorem reverzní transkriptázy používat navíc bariérovou kontracepční metodu.

Účinky přípravku Flaya na jiné léčivé přípravky

Perorální kontraceptiva (COC) mohou ovlivnit metabolismus některých jiných léčivých látek. Mohou jejich plazmatické a tkáňové koncentrace buď zvyšovat (např. cyklosporin) nebo snižovat (např. lamotrigin).

Jiné formy interakce

Potřeba insulinu nebo perorálních antidiabetik může být změněna z důvodu vlivu na glukosovou toleranci (viz bod 4.4).

Všechny léčivé přípravky, které zvyšují gastrointestinální motility (např. metoklopramid) nebo ovlivňují absorpci (např. aktivní uhlí) mohou snížit koncentrace ethinylestradiolu v séru.

Laboratorní testy

Užívání kontracepčních steroidů může ovlivnit výsledky některých laboratorních testů, včetně biochemických parametrů jaterních, thyreoidálních, adrenálních a renálních funkcí, plazmatických hladin proteinů (vazebních), např. kortikosteroidy vážící globulin a lipidové/lipoproteinové frakce, parametrů metabolismu cukrů a koagulačních a fibrinolytických parametrů.

Změny však zůstávají obvykle v rozmezí normálních laboratorních hodnot.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Přípravek Flaya je kontraindikován v průběhu těhotenství (viz bod 4.3). Těhotenství se musí vyloučit před začátkem užívání.

Pokud dojde k otěhotnění v průběhu užívání přípravku Flaya, okamžitě se má užívání přerušit. Většina epidemiologických studií dosud neprokázala klinické známky teratogenního a fetotoxického účinku, při náhodném užívání estrogenů během těhotenství v kombinaci s ostatními progesterony v dávkách podobných těm, co jsou v přípravku Flaya.

Ačkoli pokusy na zvířatech prokázaly známky reprodukční toxicity (viz bod 5.3), klinická data od více než 330 exponovaných těhotných, neprokázala žádný embryotoxický efekt chlormadinon-acetátu.

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

Kojení

Kojení může být estrogeny ovlivněna, protože mohou ovlivnit množství a složení mateřského mléka. Malá množství kontracepčních steroidů a/nebo jejich metabolitů mohou být vyloučena do mateřského mléka a mohou působit na dítě. Proto se přípravek Flaya nemá v období kojení užívat.

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Flaya nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Nejsou nutná žádná zvláštní opatření.

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.

Klinické studie kombinace chlormadinon-acetát/ethinylestradiol ukázaly, že nečastější nežádoucí účinky (> 20%) byly krvácení z průniku, špinění, bolesti hlavy a bolesti prsů.

V klinickém studii s 1629 ženami byly zaznamenány po užívání kombinace chlormadinon-acetát/ethinylestradiol následující nežádoucí účinky.

Frekvence výskytu jsou definovány následovně:

velmi časté ($\geq 1/10$)

časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$)

vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$)

velmi vzácné ($\leq 1/10000$)

není známo (z dostupných údajů nelze určit)

Třídy orgánových systémů	Frekvence nežádoucích účinků					
	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Vyšetření		zvýšení krevního tlaku,	změny v krevních lipidech (včetně			

Třídy orgánových systémů	Frekvence nežádoucích účinků					
	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
		zvýšení tělesné hmotnosti	hypertriglyceridemie)			
Poruchy nervového systému		závratě, migréna (a/nebo její zhoršení)				
Poruchy oka		poruchy zraku	konjunktivitida, nesnášenlivost kontaktních čoček			
Poruchy ucha a labyrintu				náhlá ztráta sluchu, tinitus		
Gastrointestinální poruchy	nauzea	zvracení	bolesti břicha, nadýmání, průjem			
Poruchy kůže a podkožní tkáně		akné	abnormální pigmentace, chloasma, alopecie, suchá kůže	kopřivka, alergické kožní reakce, ekzém, erytém, pruritus, zhoršení psoriázy, hirsutismus	erythema nodosum	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně			bolesti zad, svalové poruchy			
Poruchy metabolismu a výživy				zvýšená chuť k jídlu		
Cévní poruchy				hypertenze, venózní tromboembolismus arteriální tromboembolismus hypotenze, kardiovaskulární kolaps, varikózní syndrom		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		únava, pocit tíhy v dolních končetinách, otoky	Pocení			
Poruchy imunitního systému						Exacerbace příznaků dědičného a získaného angioedému

Třídy orgánových systémů	Frekvence nežádoucích účinků					
	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Poruchy reprodukčního systému a prsu	vaginální výtok, dysmenorea, amenorea	bolest v podbřišku	galaktorea, fibroadenom prsu, genitální kandidóza, ovariální cysty	zvětšení prsů, vulvovaginitida, menoragie, premenstruační syndrom		
Psychiatrické poruchy		depresivní stavy, podrážděnost, nervozita	snížení libida			

Následující nežádoucí účinky byly rovněž hlášeny při užívání kombinované hormonální antikoncepce:

- Je známo, že užívání kombinovaných přípravků perorální antikoncepce je spojeno se zvýšeným rizikem venózního a arteriálního tromboembolismu (např. infarktu myokardu, cévní mozkové příhody, hluboké žilní trombózy, pulmonální embolie). Toto riziko může být zvýšeno dalšími faktory (viz bod 4.4).
- V některých studiích bylo popsáno zvýšené riziko onemocnění žlučových cest při dlouhodobém užívání CHC.
- Ve vzácných případech byly pozorovány benigní, v ještě vzácnějších maligní tumory jater po užívání hormonální antikoncepce a v izolovaných případech vyústily v život ohrožující nitrobršíšní krvácení (viz bod 4.4).
- Zhoršení chronického zánětlivého onemocnění střev (Crohnova choroba, ulcerativní kolitida; viz také bod 4.4).

O dalších závažných nežádoucích účincích jako je karcinom děložního hrdla nebo prsu viz bod 4.4.

Interakce

Výsledkem interakcí jiných léčivých přípravků (induktorů enzymů) s perorálními kontraceptivy může být krvácení z průniku a/nebo selhání kontracepce (viz bod 4.5).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48

100 41 Praha 10

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

4.9 Předávkování

Nejsou žádné informace o závažných toxických účincích v případě předávkování. Mohou se objevit tyto příznaky: nauzea, zvracení, a zejména u mladých dívek, lehké vaginální krvácení.

Neexistuje žádné antidotum; léčba je symptomatická. Ve vzácných případech může být nezbytné monitorování rovnováhy elektrolytů a vody a jaterních funkcí.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: pohlavní hormony a modulátory genitálního systému, progestiny a estrogeny, fixní kombinace
ATC kód: G03AA15

Flaya je kombinovaná hormonální antikoncepce s antiandrogenním účinkem. Obsahuje estrogen ethinylestradiol a progestin chlormadinon-acetát.

Mechanismus účinku

Nepřetržité užívání přípravku Flaya po dobu 21 dnů inhibuje sekreci hypofyzárního FSH a LH a tím ovulaci. Endometrium proliferuje a prochází sekreční transformací. Mění se konzistence cervikálního hlenu. To zabraňuje migraci spermií cervikálním kanálem a mění motilitu spermií.

Nejnižší denní dávka chlormadinon-acetátu pro úplnou inhibici ovulace je 1,7 mg. Plná dávka pro transformaci endometria je 25 mg na cyklus.

Antiandrogenní účinek kombinace ethinylestradiolu a chlormadinon-acetátu je částečně způsoben snížením koncentrace androgenů v séru. Zvýšením SHBG (specifického vazebného proteinu pohlavních hormonů) snižuje ethinylestradiol množství volného testosteronu v krvi.

Chlormadinon-acetát je antiandrogenní progesteron.

Jeho účinek je založen na schopnosti vytěsnit androgeny z jejich receptorů. Výsledkem je zabránění nebo oslabení účinku endogenních nebo exogenních androgenů.

Ethinylestradiol tlumí produkci mazu.

Klinická účinnost

V klinických studiích, ve kterých bylo sledováno u 1655 žen podávání 0,03 mg ethinylestradiolu a 2 mg chlormadinon-acetátu po dobu 2 let a u více než 22 000 menstruačních cyklů. Vyskytlo se 12 těhotenství. U 7 žen byla v období kontracepce chyba v užívání, současně probíhající onemocnění způsobující nauzeu a zvracení nebo současné podávání léků, o kterých je známo, že snižují antikoncepční účinek hormonální antikoncepce.

Užívání	Počet těhotenství	Pearl index	95% interval spolehlivosti
Běžné užívání	12	0,698	[0,389; 1,183]
Bezchybné užívání	5	0,291	[0,115; 0,650]

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Chlormadinon-acetát (CMA)

Absorpce

Po perorálním podání je CMA rychle a téměř úplně absorbován. Systémová biologická dostupnost CMA je vysoká, protože nepodléhá „first-pass“ metabolismu. Vrcholu sérové koncentrace je dosaženo po 1-2 hodinách.

Distribuce

Vazba CMA na proteiny lidské plazmy, zejména albumin, je více než 95 %. CMA nemá žádnou vazebnou afinitu k SHBG nebo CBG. CMA se primárně ukládá do tukové tkáně.

Biotransformace

Různé redukční a oxidační procesy a konjugace na glukuronidy a sulfáty vedou k různým metabolitům. Hlavními plazmatickými metabolity jsou 3 α - a 3 β -hydroxy-CMA, jejichž biologický poločas se zásadně neliší od nemetabolizovaného CMA. 3-hydroxymetabolity mají podobnou antiandrogenní aktivitu jako

CMA samotný. V moči jsou metabolity hlavně ve formě konjugátů. Po enzymatickém štěpení hlavního metabolitu vzniká vedle 3-hydroxymetabolitů a dihydroxymetabolitů 2 α -hydroxy-CMA.

Eliminace

Průměrný poločas eliminace CMA z plazmy je 34 hodin (po jednorázové dávce) a kolem 36-39 hodin (po opakovaném podání). Po perorálním podání jsou CMA a jeho metabolity vylučovány ledvinami a stolicí v přibližně stejném množství.

Ethinylestradiol (EE)

Absorpce

Po perorálním podání se EE vstřebává rychle a téměř úplně a vrcholu plazmatické koncentrace je dosaženo po 1,5 hodinách. Vzhledem k presystémové konjugaci a „first-pass“ metabolismu v játrech je absolutní biologická dostupnost jen kolem 40 % a je předmětem velkých interindividuálních rozdílů (20-65 %).

Distribuce

Plazmatické koncentrace EE uváděné v literatuře jsou velmi rozdílné. Přibližně 98 EE je vázáno na plazmatické bílkoviny, téměř výhradně na albumin.

Biotransformace

Jako přirozené estrogeny je EE biotransformován hydroxylací aromatického jádra (prostřednictvím cytochromu P-450). Hlavní metabolit je 2-hydroxy-EE, který je metabolizován na další metabolity a konjugáty. EE podléhá presystémové konjugaci v mukóze tenkého střeva a v játrech. V moči jsou nalezeny hlavně glukuronáty, ve žluči a plazmě hlavně sulfáty.

Eliminace

Průměrný plazmatický poločas EE je přibližně 12-14 hodin. EE je vylučován ledvinami a stolicí v poměru 2:3. EE sulfát vylučovaný žlučí prochází po hydrolýze střevními bakteriemi enterohepatální cirkulací.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Akutní toxicita estrogenů je nízká. Vzhledem k vyloženým rozdílům mezi experimentálními zvířecími druhy a ve vztahu k lidem, výsledky studií s estrogeny na zvířatech mají pouze omezenou prognostickou hodnotu. Ethinylestradiol, syntetický estrogen, často užívaný v hormonální antikoncepci, má i v relativně malých dávkách embryoletní účinek u laboratorních zvířat; byly pozorovány anomálie urogenitálního traktu a feminizace samčích plodů. Tyto účinky lze považovat za druhově specifické.

Chloramdinon-acetát vykazoval embryoletní účinek u králíků, potkanů a myši. Navíc, byla pozorována teratogenita u králíků při embryotoxických dávkách a u myši již při nejnižších testovaných dávkách (1 mg/kg/den). Význam těchto zjištění pro podávání u lidí není jasný.

Předklinické údaje získané na základě konvenčních studií chronické toxicity, genotoxicity a hodnocení kancerogenního potenciálu neprokázaly žádné zvláštní riziko pro člověka kromě těch již popsanych v ostatních bodech SPC.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

Monohydrát laktosy

Kukuřičný škrob

Povidon K 30

Magnesium-stearát

Potahová vrstva:

Potahová soustava P 044.12.MS červená obsahuje

Hypromelosu

Hyprolosu

Mastek

Hydrogenovaný bavlníkový olej

Oxid titaničitý (E171)

Červený oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/Al blistr, krabička

Velikost balení: 1 x 21, 3 x 21, 6 x 21 tablet

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

HEATON k.s.

Na Pankráci 332/14

140 00 Praha 4

Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

17/365/12-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 30.5.2012

Datum posledního prodloužení registrace: 25.10.2017

10. DATUM REVIZE TEXTU

8. 4. 2024