

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

BELARA

0,03 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: monohydrát laktosy 69,5 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Kulatá světle růžová bikonvexní potahovaná tableta.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Hormonální antikoncepce.

Léčba středně těžké papulopustulózní formy akné u žen, u kterých je indikován ethinylestradiol/chlormadinon-acetát jako hormonální antikoncepce.

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

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

##### Dávkování potahovaných tablet

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

Potahovaná tableta by měla být vytlačena z blistru v místě, které odpovídá označením danému dni v týdnu a polknuta celá, v případě potřeby s malým množstvím tekutiny. Tablety se užívají denně ve směru šipky.

##### Začátek užívání potahovaných tablet

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

První potahovaná tableta by se měla užít první den přirozeného menstruačního cyklu ženy. Je-li první tableta užita první den menstruace, antikoncepční účinek 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 přestalo či ne. V takovém případě musí být během prvních sedmi dnů užívání použita doplňková bariérová antikoncepce.

Pokud menstruace začala o více než 5 dnů dříve, žena by měla být instruována, aby s užíváním přípravku Belara počkala do začátku příští menstruace.

*Přechod z jiné hormonální antikoncepce na přípravek Belara*

*Přechod z 22denní hormonální antikoncepce nebo z 21denní hormonální antikoncepce*

Všechny tablety z původního blistru by měly být užity jako obvykle. První potahovaná tableta přípravku Belara by se měla 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 kombinované hormonální antikoncepce užívané denně (28denní antikoncepce)*

Užívání přípravku Belara by mělo být zahájeno následující den po užití poslední účinné tablety z blistru 28denní antikoncepce (tj. po užití 21 nebo 22 tablet). První potahovaná tableta přípravku Belara by se měla 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 progestin (Progestin only pill, „POP“)*

První potahovaná tableta přípravku Belara by se měla užít následující den po ukončení užívání přípravku obsahujícího pouze progestin. Během prvních sedmi dnů se musí používat doplňkové bariérové antikoncepční prostředky.

*Přechod z injekční hormonální antikoncepce nebo implantátu*

Užívání přípravku Belara může být zahájeno v den odstranění implantátu nebo v den původně plánované injekce. Během prvních sedmi dnů se musí používat doplňkové bariérové antikoncepční prostředky.

*Po spontánním nebo umělém potratu v prvním trimestru*

Po samovolném nebo umělém potratu v prvním trimestru se může začít užívat přípravek Belara ihned. V tomto případě nejsou nutná žádná další antikoncepční opatření.

*Po porodu nebo spontánním potratu nebo umělém potratu ve druhém trimestru*

Po porodu či potratu může žena, která nekojí, začít užívat přípravek Belara 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, během prvních sedmi dnů jsou nezbytné doplňkové antikoncepční prostředky.

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

*Kojení (viz bod 4.6)*

Žena, která kojí, nemá užívat přípravek Belara.

#### *Po vysazení přípravku Belara*

Po vysazení přípravku Belara může být první cyklus prodloužen přibližně o jeden týden. U žen se středně těžkou papulopustulózní formu akné nelze po vysazení přípravku Belara vyloučit znovuobjevení příznaků akné. V takovém případě by měla být zvážena alternativní léčba akné.

#### Nepravidelné užívání tablet

Jestliže uživatelka zapomněla užít potahovanou tabletu, ale užije ji **do 12 hodin**, žádná další antikoncepční opatření nejsou nutná. Uživatelka by měla pokračovat v užívání potahovaných tablet jako obvykle.

Jestliže je obvyklý interval pro užití tablety prodloužený **o více než 12 hodin**, může být antikoncepční ochrana snížena.

Poslední zapomenutá potahovaná tableta by se měla užít okamžitě. Další potahované tablety se užívají jako obvykle. Navíc je třeba po dobu dalších 7 dnů používat bariérovou metodu antikoncepce, např. kondom.

Pokud blistr obsahuje méně než 7 tablet, pak je třeba zahájit užívání dalšího blistru přípravku Belara co nejdříve po využívání předchozího, tj. mezi blistry by neměl 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.

Pokud se krvácení ze spádu neobjeví po využívání druhého blistru, měl by být proveden těhotenský test.

#### Doporučení v případě zvracení

Jestliže během 3-4 hodin po užití tablet dojde ke zvracení nebo k rozvoji těžkého průjmu, může být vstřebání neúplné a není už zajištěna spolehlivá antikoncepce. V takovém případě by měla být dodržena doporučení z odstavce „Nepravidelné užívání tablet“ (viz výše). V užívání přípravku Belara by se mělo pokračovat. Po zbytek cyklu by však měly být používány doplňkové bariérové antikoncepční prostředky.

#### Doporučení pro ženy, které potřebují antikoncepci a současně mají středně těžkou papulopustulózní formu akné

Léčba akné by měla být vedena v úzké spolupráci s dermatologem, protože přípravek Belara není lékem první volby při léčbě akné a je indikován pouze u žen, které potřebují hormonální antikoncepci a u kterých bylo pečlivě zhodnoceno, že mohou antikoncepční přípravek bezpečně používat. U žen se středně těžkou papulopustulózní formu akné lze očekávat zlepšení symptomů akné po uplynutí 2 až 3 týdnů od začátku užívání přípravku Belara. Jestliže nástup účinku není patrný po uplynutí 3 léčebných cyklů, měla by být zvážena alternativní léčba symptomů akné.

Maximální délka léčby v klinických hodnoceních byla 12 měsíců (viz bod 5.1). Ženy by měly být upozorněny na možnost návratu symptomů akné po vysazení léčby.

### **4.3 Kontraindikace**

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

Přípravek Belara má být okamžitě vysazen, pokud se v průběhu užívání přípravku objeví některý z níže uvedených stavů:

- Dekompenzovaný diabetes mellitus.
- 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 déletrvajícím imobilizací (viz bod 4.4).
  - vysoké riziko žilního tromboembolismu v důsledku přítomnosti více rizikových faktorů (viz bod 4.4).
- Přítomnost nebo riziko arteriálního tromboembolismu (ATE):
  - arteriální tromboembolismus - současný arteriální tromboembolismus, anamnéza arteriálního tromboembolismu (např. infarkt myokardu) nebo prodromální stav (např. angina pectoris).
  - cerebrovaskulární onemocnění - současná cévní mozková příhoda, anamnéza cévní mozkové příhody nebo prodromálního stavu (např. tranzitorní ischemická ataka, TIA).
  - známá hereditární nebo získaná predispozice k arteriálnímu tromboembolismu, jako je 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 návratu hodnot jaterních testů k normálu.
- Generalizovaný pruritus, cholestáza, zejména v průběhu předchozího těhotenství nebo terapie estrogyeny.
- Dubin-Johnsonův syndrom, Rotorův syndrom, poruchy odtoku žluče.
- Jaterní nádory, 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 její výskyt v anamnéze, je-li spojena s těžkou hypertriacylglycerolemii.
- První výskyt migrenózních bolestí hlavy nebo častější výskyt neobvykle silných bolestí hlavy.
- Akutní senzorické poruchy, např. zrakové nebo sluchové poruchy.
- Motorické poruchy (zvláště parézy).

- Zvýšení četnosti epileptických záchvatů.
- Těžké deprese.
- Otokleróza, která se zhoršila v předchozích těhotenstvích.
- Neobjasněná amenorea.
- Hyperplazie endometria.
- Neobjasněné krvácení z genitálií.
- Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

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

Přípravek Belara je kontraindikovaný při současném užívání léčivých přípravků obsahujících ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir (viz body 4.4 a 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, by měly používat jiné antikoncepční metody.

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

Pokud jsou přítomna jakákoli onemocnění nebo rizikové faktory uvedené níže, má být vhodnost přípravku Belara 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 Belara 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. Není zatím známo, jaká jsou rizika přípravku Belara 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 trvajícím 4 týdny nebo déle.**

U žen, které nepoužívají 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 hormonální 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.

Není zatím známo, jaké je riziko CHC obsahující chlormadinon ve srovnání s rizikem u 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.

---

<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.

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

**Tabulka: Rizikové faktory VTE**

<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 Belara 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	Pokud je suspektivní hereditární predispozice, měla by být žena před rozhodnutím o používání jakékoli CHC

sourozence nebo rodiče, zvláště v relativně nízkém věku např. do 50 let věku).	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 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 „Fertilitě, 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 pociťována pouze vstoje nebo při chůzi;
- zvýšenou teplotu postižené nohy, zarudnutí nebo změnu barvy kůže nohy.

Příznaky plicní embolie (PE) mohou zahrnovat:

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

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

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

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

### **Riziko arteriálního tromboembolismu (ATE)**

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

### **Rizikové faktory ATE**

Riziko arteriálních tromboembolických komplikací nebo cerebrovaskulární příhody u uživatelů CHC se zvyšuje u žen s rizikovými faktory (viz tabulka). Přípravek Belara je kontraindikován, pokud má žena jeden závažný rizikový faktor nebo více rizikových faktorů ATE, které pro ni představují riziko arteriální trombózy (viz bod 4.3). Pokud má žena více než jeden rizikový faktor, je možné, že zvýšení rizika je vyšší než součet jednotlivých faktorů - v tomto případě by mělo být zváženo její celkové

riziko. Pokud je poměr přínosů a rizik považován za negativní, neměla by být CHC předepisována (viz bod 4.3).

**Tabulka: Rizikové faktory ATE**

Rizikový faktor	Poznámka
Vyšší věk	Zvláště nad 35 let
Kouření	Ženě má 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
Positivní rodinná anamnéza (arteriální tromboembolismus kdykoli u sourozence nebo rodiče, zvláště v relativně nízkém věku např. do 50 let věku).	Pokud je suspektní hereditární predispozice, má být žena odeslána k odborníkovi na konzultaci před rozhodnutím o používání jakékoli CHC
Migréna	Zvýšení frekvence nebo závažnosti migrény během používání CHC (což může být prodromální známka cévní mozkové příhody) může být důvodem okamžitého ukončení léčby
Další onemocnění související s nežádoucími cévními příhodami	Diabetes mellitus, hyperhomocysteinemie, chlopenní srdeční vada a fibrilace síní, dyslipoproteinemie a systémový lupus erythematosus.

### **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.

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

### *Nádory*

Některé epidemiologické studie ukazují, že dlouhodobé užívání hormonální antikoncepce je rizikovým faktorem pro rozvoj karcinomu děložního hrdla u žen infikovaných lidským papilomavirem (HPV). Nicméně stále se diskutuje, do jaké míry jsou tyto nálezy ovlivněny dalšími možnými faktory (např. rozdíly v počtu sexuálních partnerů nebo používání bariérových antikoncepčních prostředků) (viz také „Lékařské vyšetření“).

Metaanalýza 54 epidemiologických studií prokázala, že užívání CHC lehce zvyšovalo riziko karcinomu prsu (RR=1,24). Zvýšené riziko je přechodné a v průběhu 10 let od ukončení užívání CHC klesá. Tyto studie neuvádějí žádné údaje o příčinách. Pozorované vyšší riziko je možno přičítat časné diagnostice karcinomu prsu u uživatelky CHC, biologickým účinkům CHC nebo kombinaci obou faktorů.

V průběhu užívání hormonální antikoncepce byly zaznamenány vzácné případy vzniku benigních, a ještě vzácněji maligních jaterních nádorů. V ojedinělých případech mohou tumory vést k nitrobršíšnému krvácení ohrožujícím život. V případě silných bolestí břicha, které neodeznějí spontánně, hepatomegalie nebo při známkách nitrobršíšného krvácení je třeba vzít v úvahu možnost jaterního tumoru a přípravek Belara vysadit.

### *Ostatní onemocnění*

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.

Mnoho žen užívajících hormonální antikoncepci mělo mírně zvýšený krevní tlak; avšak klinicky významné zvýšení je vzácné. Souvislost mezi užíváním hormonální antikoncepce a klinicky manifestní hypertenzí nebyla dosud potvrzena. Objevi-li se klinicky významné zvýšení krevního tlaku během užívání přípravku Belara, měl by být vysazen a hypertenze léčena. V užívání přípravku Belara je možné pokračovat, jakmile se hodnoty krevního tlaku vrátí při antihypertenzní léčbě k normálu.

U žen s herpes gestationis v anamnéze může dojít v průběhu užívání CHC k jeho opětovnému výskytu. Ženy s hypertriacylglycerolemíí v anamnéze nebo v rodinné anamnéze mají v průběhu užívání CHC zvýšené riziko pankreatitidy. U akutních nebo chronických poruch jaterních funkcí může být nutné vysadit užívání CHC, dokud se hodnoty jaterních testů nevrátí k normálu. Při opětovném výskytu cholestatické žloutenky, která se poprvé objevila v těhotenství nebo při předchozím užívání pohlavních hormonů, je nutné vysazení CHC.

CHC může ovlivnit periferní insulinovou rezistenci nebo toleranci glukosy. Proto by diabetičky měly být při užívání hormonální antikoncepce pečlivě sledovány.

Méně často se může objevit chloasma, zejména u žen s chloasma gravidarum v anamnéze. Ženy se sklonem k rozvoji chloasmatu by se měly při užívání hormonální antikoncepce vyvarovat expozici slunečnímu nebo ultrafialovému záření.

### Zvláštní opatření

Podávání estrogenů nebo kombinací estrogen/progestin může mít negativní účinek na určitá onemocnění/stavy. Zvláštní lékařský dohled je nutný u:

- epilepsie
- sklerózy multiplex
- tetanie
- migrény (viz také bod 4.3)
- astmatu
- kardiální nebo renální insuficience
- chorea minor
- diabetes mellitus (viz také bod 4.3)
- jaterních onemocnění (viz také bod 4.3)
- dyslipoproteinemie (viz také bod 4.3)
- autoimunitních chorob (včetně lupus erythematoses)
- 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
- herpes gestationis
- deprese
- chronického onemocnění střev (Crohnova choroba, ulcerózní kolitida; viz také bod 4.8).

#### Lékařské vyšetření/konzultace

Před dalším zahájením léčby přípravkem Belara má být získána kompletní anamnéza (včetně rodinné anamnézy) a musí být vyloučeno těhotenství. Má se změřit krevní tlak a má být provedeno tělesné vyšetření při zvážení kontraindikací (viz bod 4.3) a varování (viz bod 4.4).

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

Žena také má být informována, aby si pečlivě přečetla příbalovou informaci pro uživatelky 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.

#### *Současná léčba středně těžké papulopustulózní formy akné*

Léčba akné přípravkem Belara je striktně omezena pouze na ženy, které potřebují hormonální antikoncepci a je u nich pečlivě vyhodnocena bezpečnost antikoncepce tímto přípravkem (viz „Lékařské vyšetření/konzultace“).

#### Oslabení účinku

Vynechání potahované tablety (viz „Nepravidelné užívání tablet“), zvracení nebo střevní poruchy včetně průjmu, dlouhodobé současné užívání určitých léčivých přípravků (viz bod 4.5) 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 prvních několika cyklech užívání. Proto lékařské

vyhodnocení nepravidelnosti cyklů má být provedeno až po období přizpůsobení, což je okolo tří cyklů. Jestliže během užívání přípravku Belara přetrvává krvácení z průniku nebo se objeví po předchozích pravidelných cyklech, má být provedeno vyšetření k vyloučení těhotenství nebo organické poruchy. Po vyloučení těhotenství a organických poruch je možné pokračovat v užívání přípravku Belara nebo převést ženu na jiný léčivý 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. Nedostaví-li se krvácení po jednom cyklu užívání, kdy uživatelka nezapomněla užít potahovanou tabletu, nebylo prodlouženo období sedmi dnů bez tablet, nebyly užívány současně žádné jiné léky a nezvracela ani neměla průjem, je otěhotnění nepravděpodobné a v užívání přípravku Belara lze pokračovat. Pokud nebyl přípravek Belara užíván podle návodu před prvním vynecháním krvácení ze spádu nebo když se krvácení ze spádu neobjeví ve dvou po sobě následujících cyklech, je třeba před dalším užíváním vyloučit těhotenství.

Fytofarmaka obsahující třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*) se nemají užívat současně s přípravkem Belara (viz bod 4.5).

#### Zvýšení hladiny ALT

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) (viz body 4.3 a 4.5).

#### Pomocná látka

Tento léčivý přípravek obsahuje laktosu (jako monohydrát laktosy).

Pacientky se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpčí 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 současně užívaných léčivých přípravků.

#### Farmakodynamické interakce

Současné podávání s léčivými přípravky obsahujícími ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir s ribavirinem nebo bez ribavirinu může zvýšit riziko zvýšení hladiny ALT (viz body 4.3 a 4.4). Proto je třeba uživatelky přípravku Belara před zahájením léčby tímto kombinovaným léčebným režimem převést na alternativní antikoncepční metodu (např. antikoncepci obsahující jen gestagen nebo nehormonální metody antikoncepce). Přípravek Belara je možné znovu začít užívat 2 týdny po ukončení léčby tímto kombinovaným léčebným režimem.

#### Farmakokinetické interakce

#### Účinky jiných léčivých přípravků na přípravek Belara

Mohou se objevit interakce 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 ukončení léčby může indukce enzymů přetrvávat přibližně 4 týdny.

#### *Krátkodobá léčba*

Ženy léčené léky indukujícími enzymy mají přechodně použít navíc k užívání COC ještě bariérovou nebo jinou metodu kontracepce. Bariérovou metodu je třeba používat po celou dobu současného užívání léčivého přípravku a ještě 28 dní po jejím ukončení. Pokud současně 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*

Ženám dlouhodobě léčeným léčivými látkami indukujícími jaterní enzymy je doporučena jiná spolehlivá nehormonální metoda kontracepce.

#### V literatuře byly popsány následující interakce

*Látky zvyšující clearance COC (snižující účinnost COC indukcí enzymů), např.:*

Barbituráty, bosentan, karbamazepin, fenytoin, primidon, rifampicin, a léky na HIV infekci ritonavir, nevirapin a efavirenz a pravděpodobně také felbamát, griseofulvin, oxkarbazepin, topiramát a přípravky obsahující třezalku tečkovanou (*hypericum perforatum*).

*Látky s různým účinkem na clearance COC:*

Při současném podávání s COC mohou mnohé kombinace inhibitorů HIV proteáz a nenukleosidových inhibitorů reverzní transkriptázy, včetně kombinací s inhibitory HCV, zvýšit nebo snížit plasmatické koncentrace estrogenů a progestinů. Celkový efekt těchto změn může být v některých případech klinicky relevantní.

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

#### Účinky přípravku Belara na jiné léčivé přípravky

Perorální kontraceptiva mohou ovlivnit metabolismus některých jiných léčivých látek. Mohou jejich plasmatické 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, plasmatických hladin proteinů (vazebných) např. kortikosteroidy vážící globulin a lipidové/lipoproteinové frakce,

parametrů metabolismu uhlovodanů a parametrů koagulace a fibrinolýzy. Změny však obvykle zůstávají v rozmezí normálních laboratorních hodnot.

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

##### Těhotenství

Přípravek Belara není indikován během těhotenství. Před začátkem užívání musí být těhotenství vyloučeno. Pokud dojde k otěhotnění v průběhu užívání přípravku Belara, musí být ihned vysazen. Většina epidemiologických studií dosud při náhodném užití estrogenů v kombinaci s jinými progestiny během těhotenství v dávkách podobných dávkám v přípravku Belara neprokázala žádný klinický důkaz teratogenního a fetotoxického účinku. I když pokusy na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (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 Belara (viz bod 4.2 a 4.4).

##### Kojení

Kojení může být ovlivněno estrogeny, 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 Belara nemá užívat v období kojení.

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

Není znám negativní vliv kombinovaných hormonálních kontraceptiv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

#### **4.8 Nežádoucí účinky**

Klinická hodnocení s přípravkem Belara ukázala, že nečastější nežádoucí účinky (> 20%) byly krvácení z průniku, špinění, bolesti hlavy a bolesti prsů.

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny po užívání přípravku Belara v klinickém hodnocení u 1629 žen.

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 ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1000$ )

velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ )

##### *Psychiatrické poruchy*

Časté: depresivní stavy, podrážděnost, nervozita

##### *Poruchy nervového systému*

Časté: závratě, migréna (a/nebo její zhoršení)

##### *Poruchy oka*

Časté: poruchy zraku

Vzácné: konjunktivitida, pocit diskomfortu při nošení kontaktních čoček

#### *Poruchy ucha a labyrintu*

Vzácné: náhlá ztráta sluchu, tinitus

#### *Cévní poruchy*

Vzácné: hypertenze, hypotenze, kardiovaskulární kolaps, varikózní žíly, venózní nebo arteriální tromboembolismus

#### *Gastrointestinální poruchy*

Velmi časté: nauzea

Časté: zvracení

Méně časté: bolest břicha, nadýmání, průjem

#### *Poruchy kůže a podkožní tkáně*

Časté: akné

Méně časté: abnormální pigmentace, chloasma, padání vlasů, suchá kůže

Vzácné: kopřivka, alergické kožní reakce, ekzém, erytém, pruritus, zhoršení psoriázy, hirsutismus

Velmi vzácné: erythema nodosum

#### *Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně*

Méně časté: bolesti zad, svalové poruchy

#### *Poruchy reprodukčního systému a prsu*

Velmi časté: vaginální výtok, dysmenorea, amenorea

Časté: bolesti v podbříšku

Méně časté: galaktorea, fibroadenom prsu, vaginální kandidóza, ovariální cysty

Vzácné: zvětšení prsů, vulvovaginitida, menorigie, premenstruální syndrom

#### *Celkové poruchy a reakce v místě aplikace*

Časté: únava, pocit tíhy dolních končetin, otok, zvýšení tělesné hmotnosti

Méně časté: snížení libida, pocení

Vzácné: zvýšení chuti k jídlu

#### *Vyšetření*

Časté: zvýšení krevního tlaku

Méně časté: změny krevních lipidů, včetně hypertriacylglycerolemie

V souvislosti s užíváním léčivých látek ethinylestradiol a chlormadinon-acetát byly navíc po uvedení na trh hlášeny tyto nežádoucí účinky: astenie.

### *Popis vybraných nežádoucích účinků*

Následující nežádoucí účinky byly také hlášeny při užívání kombinované hormonální kontracepce:

- 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 některých studiích bylo popsáno zvýšené riziko onemocnění žlučových cest při dlouhodobém užívání CHC.
- Ve vzácných případech byly pozorovány benigní, a v ještě vzácnějších případech maligní tumory jater po užívání hormonální antikoncepce, a v ojedinělých případech vyústily v nitrobršíšní krvácení ohrožující život (viz bod 4.4).
- Zhoršení chronického zánětlivého onemocnění střev (Crohnova choroba, ulcerózní kolitida; viz také bod 4.4).

O dalších závažných nežádoucích účincích, jako 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: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

## **4.9 Předávkování**

Nejsou žádné informace o závažných toxických účincích v případě předávkování. Mohou se objevit následující 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 vody a elektrolytů, 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

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

### Mechanismus účinku

Trvalé užívání přípravku Belara 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 brání migraci spermií cervikálním kanálem a mění jejich motilitu.

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 progestin.

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 hodnoceních bylo sledováno podávání 0,03 mg ethinylestradiolu a 2 mg chlormadinon-acetátu ve formě potahovaných tablet u 1655 žen po dobu až 2 let a u více než 22 000 menstruačních cyklů. Vyskytlo se 12 těhotenství. U 7 žen byla v období koncepcie přítomna chyba v užívání, současně probíhající onemocnění způsobující nauzeu nebo zvracení nebo bylo přítomno současně 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]

Účinek přípravku Belara na středně těžkou papulopostulózní formu akné byl hodnocen v placebem kontrolované studii (6 léčebných cyklů u 251 žen) a ve studii kontrolované komparátorem s 0,03 mg EE kombinovanými s 0,15 mg levonorgestrelu (12 léčebných cyklů u 200 žen). Jako primární proměnná účinnosti byl hodnocen podíl respondérů, tj. pacientek, u kterých se počet papul a/nebo pustul na polovině obličeje snížil v období mezi prvním vyšetřením a po 6 nebo 12 léčebných cyklech o 50%.

Přípravek Belara dosáhl statisticky signifikantně vyšší odpovědi u akné ve srovnání s placebem (64,1% oproti 43,7%). Úplný ústup seborey byl dosažen po 6 cyklech u 41,5% pacientek užívajících přípravek Belara oproti 23,9% pacientek s placebem.

Ve srovnání s kombinací EE/levonorgestrel dosáhl přípravek Belara statisticky signifikantně vyšší odpovědi u akné oproti komparátoru (59,4% vs. 45,9%, analýza ITT). Během 12 cyklů došlo k úplnému ústupu seborey u 80% pacientek užívajících přípravek Belara oproti 76,2 % pacientek na kombinaci EE/levonorgestrel.

Navíc byla provedena studie oproti kombinaci 0,03 EE s 0,15 mg desogestrelu. Pozitivní účinek na příznaky akné se projevil jak u přípravku Belara tak u EE/desogestrelu, ale v obou léčebných skupinách nemohly být získány statisticky signifikantní výsledky pro vysoký počet pacientek, které ze studie odstoupily.

## **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. Vrcholové sérové koncentrace jsou dosaženy po 1-2 hodinách.

#### *Distribuce*

CMA se váže na plasmatické proteiny, zejména albumin, více než z 95 %. CMA nemá žádnou vazebnou afinitu k SHBG nebo CBG. CMA se ukládá primárně do tukové tkáně.

#### *Biotransformace*

Různé redukční a oxidační procesy a konjugace na glukuronidy a sulfáty vedou k různým metabolitům. Hlavními plasmatickými metabolity jsou 3 $\alpha$ - a 3 $\beta$ -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. Vedle 3-hydroxymetabolitů a dihydroxymetabolitů je hlavním metabolitem enzymatického štěpení 2 $\alpha$ -hydroxy-CMA.

#### *Eliminace*

CMA je eliminován z plasmy s průměrným poločasem eliminace kolem 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 vrcholové plasmatické koncentrace jsou dosaženy po 1,5 hodinách. Vzhledem k presystémové konjugaci a „first-pass“ metabolismu v játrech je absolutní biologická dostupnost jen kolem 40% a interindividuálně se značně liší (20-65%).

#### *Distribuce*

Plasmatické koncentrace EE uváděné v literatuře jsou velmi rozdílné. Přibližně 98% EE je vázáno na plasmatické bílkoviny, téměř výhradně na albumin.

#### *Biotransformace*

Jako přirozené estrogenu je EE biotransformován hydroxylací aromatického jádra (prostřednictvím cytochromu P-450). Hlavním metabolitem je 2-hydroxy-EE, který je metabolizován na další metabolity a konjugáty. EE prochází presystémovou konjugací v mukóze tenkého střeva a v játrech. V moči se nacházejí hlavně glukuronidy, ve žluči a v plasmě hlavně sulfáty.

#### *Eliminace*

Průměrný plasmatický 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 estrogenu je nízká. Vzhledem k výrazným rozdílům mezi experimentálními zvířecími druhy mají výsledky studií s estrogenu na zvířatech ve vztahu k lidem pouze omezenou prognostickou hodnotu. Ethinylestradiol, syntetický estrogen, často užívaný v hormonální kontracepci, má embryoletální účinek u laboratorních zvířat už v relativně malých dávkách; byly pozorovány anomálie urogenitálního traktu a feminizace samčích plodů. Tyto účinky lze považovat za druhově specifické.

Chlormadinon-acetát vykazoval embryoletální účinek u králíků, potkanů a myší. Navíc byla pozorována teratogenita při embryotoxických dávkách u králíků a již při nejnižších testovaných dávkách (1 mg/kg/den) u myší. Důležitost těchto nálezů pro podávání u lidí není jasná.

Předklinické údaje z konvenčních studií chronické toxicity, genotoxicity, hodnocení karcinogenního potenciálu neprokázaly žádné zvláštní riziko pro člověka kromě již uvedených 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 tablety*

Hypromelosa 2910/6  
Monohydrát laktosy  
Makrogol 6000  
Propylenglykol  
Mastek  
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/PVDC/Al blistr obsahující 1x21 potahovaných tablet, krabička  
PVC/PVDC/Al blistr obsahující 3x21 potahovaných tablet, krabička  
PVC/PVDC/Al blistr obsahující 6x21 potahovaných tablet, krabička

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Žádné zvláštní požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Gedeon Richter Plc.  
Gyömrői út 19-21

1103 Budapešť,  
Maďarsko

**8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO (A)**

17/101/02-C

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

Datum první registrace: 17. 4. 2002

Datum posledního prodloužení registrace: 23. 4. 2014

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

15. 1. 2019