

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Belusha 3 mg/0,02 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

24 bílých až téměř bílých (aktivních) potahovaných tablet:

Jedna potahovaná tableta obsahuje drospirenonum 3 mg a ethinylestradiolum 0,02 mg.

Pomocné látky se známým účinkem: jedna potahovaná tableta obsahuje monohydrát laktosy 48,53 mg a sójový lecithin 0,070 mg.

4 zelené placebo (neaktivní) potahované tablety:

Tablety neobsahují léčivé látky.

Pomocné látky se známým účinkem: jedna potahovaná tableta obsahuje laktosu 37,26 mg, hlinitý lak oranžové žlutí (E110) 0,003 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Aktivní tableta je bílá až téměř bílá, kulatá, bikonvexní potahovaná tableta, průměr 6 mm. Na jedné straně vyraženo "G73", na druhé straně hladká.

Placebo tableta je zelená, kulatá, bikonvexní potahovaná tableta, průměr 6 mm, obě strany hladké.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Perorální kontracepce.

Rozhodnutí předepsat přípravek Belusha 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 Belusha v porovnání s dalšími přípravky kombinované hormonální kontracepce (CHC) (viz body 4.3 a 4.4).

4.2 Dávkování a způsob podání

Způsob podání: perorální podání

Dávkování

Jak užívat přípravek Belusha

Tablety se musí užívat každý den přibližně ve stejnou dobu v pořadí vyznačeném na blistru, podle potřeby se zapíjejí tekutinou. Užívání tablet je kontinuální. Užívá se jedna tableta denně po dobu 28 po

sobě následujících dní. Užívání z nového blistru se začíná další den po užití poslední tablety z předchozího blistru. Krvácení z vysazení začíná obvykle 2. – 3. den užívání zelených placebo tablet (poslední řada) a nemusí být ukončeno v době zahájení užívání z dalšího blistru.

Jak zahájit užívání přípravku Belusha

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

Užívání tablet se zahájí 1. den přirozeného cyklu ženy (tzn. první den jejího menstruačního krvácení).

- *Přechod z kombinovaného hormonálního kontraceptiva (kombinované perorální kontraceptivum (COC), vaginální kroužek nebo transdermální náplast)*

Žena by měla zahájit užívání přípravku Belusha nejlépe následující den po užití poslední aktivní tablety (poslední tableta obsahující léčivé látky) jejího předchozího COC, ale nejpozději v den následující po obvyklém intervalu bez užívání tablet nebo intervalu s užíváním placebo tablet předchozí COC. V případě použití vaginálního kroužku nebo transdermální náplasti by měla žena zahájit užívání přípravku Belusha nejlépe v den jejich odstranění, ale nejpozději v době, kdy by mělo dojít k jejich další aplikaci/zavedení.

- *Přechod z kontracepční metody obsahující pouze progestogen (pilulka s progestogenem, injekce, implantát) nebo z nitroděložního systému uvolňujícího progestogen (IUS)*

Žena může být převedena z pilulky s progestogenem kdykoli (z implantátu nebo z IUS v den jejich 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 dní užívání tablet bariérovou metodu kontracepce.

- *Užívání po potratu v prvním trimestru*

Žena může zahájit užívání okamžitě. Pokud tak učiní, nepotřebuje další kontracepční opatření.

- *Užívání po porodu nebo po potratu ve druhém trimestru*

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 třeba doporučit, aby použila navíc bariérovou metodu kontracepce po dobu prvních 7 dní. Pokud však již předtím došlo k pohlavnímu styku, je třeba před skutečným zahájením užívání COC vyloučit těhotenství nebo musí žena vyčkat na první menstruační krvácení.

Kojící ženy viz bod 4.6.

Postup při vynechání tablet

Vynechání placebových tablet (zelených tablet) z poslední (4.) řádky blistru není třeba věnovat zvláštní pozornost. Je však třeba je zlikvidovat, aby nedošlo k neúmyslnému prodloužení placebové fáze. Následující pokyn platí pouze pro **vynechané aktivní tablety**:

Pokud se užití tablety opozdí o **méně než 24 hodin**, není kontracepční ochrana snížena. Žena musí užít tabletu okamžitě, jakmile si vzpomene a další tablety pak užije v obvyklou dobu.

Je-li užití tablety opožděno o **více než 24 hodin**, kontracepční ochrana může být snížena. Další opatření se pak mohou řídit následujícími dvěma základními pravidly:

1. Doporučená délka intervalu užívání placebo tablet je 4 dny, užívání tablet nesmí být nikdy přerušeno na dobu delší než 7 dní.
2. K dosažení odpovídající suprese hypothalamo-hypofyzo-ovariální osy je třeba 7 dní nepřerušeno užívání tablet.

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

- 1. - 7. den

Uživatelka musí užít poslední vynechanou tabletu okamžitě, jakmile si vzpomene, i kdyby to znamenalo užití dvou tablet současně. Poté pokračuje v užívání tablet v obvyklou dobu. Navíc je třeba používat v následujících 7 dnech bariérovou metodu kontracepce jako např. kondom. Pokud došlo v předchozích 7 dnech k pohlavnímu styku, je třeba zvážit možnost otěhotnění. Čím více tablet bylo vynecháno a čím blíže byly tyto tablety k placebové fázi, tím větší je riziko otěhotnění.

- 8. - 14. den

Uživatelka musí užít poslední vynechanou tabletu okamžitě, jakmile si vzpomene, i kdyby to znamenalo užití dvou tablet současně. Poté pokračuje v užívání tablet v obvyklou dobu. Pokud žena užívala tablety pravidelně po dobu 7 dní před první vynechanou tabletou, další kontracepční opatření nejsou nutná. Vynechala-li však žena více než 1 tabletu, je třeba doporučit zvláštní kontracepční opatření po dobu 7 dní.

- 15. - 24. den

Vzhledem k nadcházející placebové fázi je velké nebezpečí snížení spolehlivosti kontracepce. Přesto však upravením schématu užívání lze předejít snížení kontracepční ochrany. Bude-li se uživatelka řídit některým z následujících dvou možných postupů, není třeba používat další kontracepční opatření za předpokladu, že po dobu 7 dní předcházejících vynechání první tablety užila všechny tablety správně. Není-li tomu tak, žena musí zvolit první z následujících dvou možností a použít navíc další kontracepční opatření po dobu 7 dní.

1. Uživatelka musí užít poslední vynechanou tabletu okamžitě, jakmile si vzpomene, i kdyby to znamenalo užití dvou tablet současně. Poté pokračuje v užívání tablet v obvyklou dobu, dokud nevyužívá aktivní tablety. 4 zelené placebové tablety z poslední řádky je nutno vyřadit. Užívání z následujícího blistru pak zahájí okamžitě po využívání předchozího. Krvácení z vysazení se pravděpodobně dostaví až po využívání aktivních tablet z 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. Poté by měla užívat zelené placebo tablety z poslední řádky po dobu 4 dní – včetně dní, kdy byly tablety vynechány, a poté začne užívat další blistr.

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

Postup v případě gastrointestinálních poruch

V případě závažnějších gastrointestinálních poruch (například zvracení nebo průjmu) nemusí dojít k úplnému vstřebání a je třeba použít další kontracepční opatření.

Dojde-li do 3 - 4 hodin po užití aktivní tablety ke zvracení, je třeba co nejdříve užít novou (náhradní) tabletu. Nová tableta se má, pokud možno, užít do 24 hodin od obvyklé doby užívání. Pokud uplynulo více než 24 hodin, lze aplikovat postup při vynechání tablety uvedený v bodě 4.2 „Postup při vynechání tablet“. Nechce-li žena měnit obvyklé schéma užívání tablet, musí užít zvláštní tabletu(y) z jiného blistru.

Jak oddálit krvácení

Přeje-li si žena oddálit krvácení, musí pokračovat v užívání tablet z dalšího blistru přípravku Belusha bez užívání placebo tablet ze současného blistru. Tak lze pokračovat podle přání až do využití aktivních tablet z druhého blistru. Během této doby může žena pozorovat krvácení z průniku nebo špinění. Po užití placebo tablet pak žena opět pokračuje v pravidelném užívání přípravku Belusha.

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 fázi placebo tablet o tolik dní, o kolik si přeje. Čím kratší bude interval, 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).

4.3 Kontraindikace

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

- Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Hypersenzitivita na burské oříšky nebo sóju.
- 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.
- Těžké jaterní onemocnění právě probíhající nebo v anamnéze až do navrácení hodnot jaterních funkcí k normálu.
- Závažná renální insuficience nebo akutní renální selhání.
- Existující jaterní tumory nebo jejich výskyt v anamnéze (benigní či maligní).

- Přítomnost pohlavními steroidy ovlivnitelných malignit (např. pohlavních orgánů nebo prsů) nebo podezření na ně.
- Vaginální krvácení s nedagnostikovanou příčinou.

Přípravek Belusha je kontraindikován 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

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

V případě podezření nebo potvrzení žilního tromboembolismu (VTE) nebo arteriálního tromboembolismu (ATE) musí být přerušeno užívání kombinované hormonální antikoncepce (CHC). V případě, že je antikoagulační léčba zahájena, měla by být užívána adekvátní alternativní antikoncepce a to z důvodu teratogenních účinků antikoagulační léčby (kumariny).

- Cirkulační poruchy

Riziko žilního tromboembolismu (VTE)

Užívání jakékoli kombinované hormonální antikoncepce (CHC) zvyšuje riziko žilního tromboembolismu (VTE) ve srovnání s jejím neužíváním. **Přípravky, které obsahují levonorgestrel, norgestimát nebo norethisteron jsou spojovány s nejnižším rizikem VTE. Další přípravky, jako je přípravek Belusha mohou mít až dvakrát vyšší úroveň rizika. Rozhodnutí používat jakýkoli přípravek jiný než ten, který má nejnižší riziko VTE, by mělo být učiněno po diskusi se ženou, aby se zajistilo, že rozumí riziku VTE u přípravku Belusha, 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 jejich základních rizikových faktorech (viz níže).

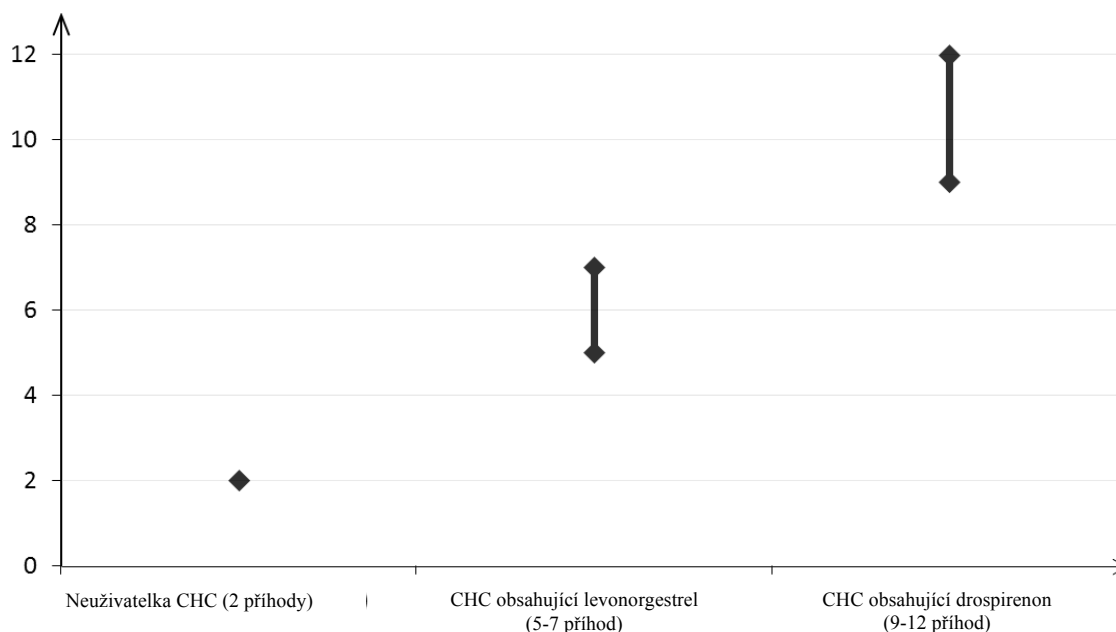
Odhaduje se¹ že z 10 000 žen, které používají CHC obsahující drospirenon se u 9 až 12 žen vyvine VTE během jednoho roku; v porovnání s přibližně 6² případy u žen, které používají CHC obsahující levonorgestrel.

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

VTE může být fatální v 1-2 % případů.

Počet příhod VTE na 10 000 žen za rok

Počet příhod
VTE



¹ Tyto incidence byly odhadnuty ze souhrnu dat z epidemiologických studií s použitím relativních rizik pro různé přípravky ve srovnání s CHC obsahující levonorgestrel.

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

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

Rizikové faktory VTE

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

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

Tabulka: Rizikové faktory VTE

Rizikový faktor	Poznámka
Obezita (index tělesné hmotnosti nad 30 kg/m ²)	Při zvýšení BMI se významně zvyšuje riziko. Zvláště důležité je zvážit, zda jsou také přítomny další rizikové faktory.

<p>Prodloužená imobilizace, velký chirurgický zákrok, jakýkoli chirurgický zákrok na nohách a pánvi, neurochirurgický zákrok nebo větší trauma.</p> <p>Poznámka: dočasná imobilizace, včetně cestování letadlem > 4 hodiny může být také rizikovým faktorem VTE, zvláště u žen s dalšími rizikovými faktory</p>	<p>V těchto situacích je doporučeno ukončit používání/užívání náplasti/antikoncepčních tablet/kroužku (v případě plánovaného chirurgického výkonu minimálně 4 týdny předem) a nezahajovat užívání do dvou týdnů po kompletní remobilizaci. Měla by se použít další antikoncepční metoda pro zabránění nechtěnému těhotenství.</p> <p>Antitrombotická léčba by měla být zvážena, pokud přípravek Belusha nebyl předem vysazen.</p>
<p>Pozitivní rodinná anamnéza (žilní tromboembolismus kdykoli u sourozence nebo rodiče, zvláště v relativně nízkém věku např. do 50 let věku).</p>	<p>Pokud je suspekt ní hereditární predispozice, měla by být žena před rozhodnutím o používání jakékoli CHC odeslána k odborníkovi na konzultaci</p>
<p>Další onemocnění související s VTE</p>	<p>Zhoubné onemocnění, systémový lupus erythematoses, hemolyticko-uremický syndrom, chronické zánětlivé onemocnění střev (Crohnova choroba nebo ulcerózní kolitida) a srpkovitá anemie</p>
<p>Vyšší věk</p>	<p>Zvláště nad 35 let</p>

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

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

Příznaky VTE (hluboká žilní trombóza a plicní embolie)

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

Příznaky hluboké žilní trombózy (DVT) mohou zahrnovat:

- jednostranný otok nohy a/nebo chodidla nebo podél žíly v noze;
- bolest nebo citlivost v noze, která může být pociťována pouze vstojem nebo při chůzi;
- zvýšenou teplotu postižené nohy, zarudnutí nebo změnu barvy kůže nohy.

Příznaky plicní embolie (PE) mohou zahrnovat:

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

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

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

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

Riziko arteriálního tromboembolismu (ATE)

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

Rizikové faktory ATE

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

Tabulka: Rizikové faktory ATE

Rizikový faktor	Poznámka
Vyšší věk	Zvláště nad 35 let
Kouření	Ženě by mělo být doporučeno, aby nekouřila, pokud chce používat CHC. Ženám ve věku nad 35 let, které dále kouří, by mělo být důrazně doporučeno, aby používaly jinou metodu antikoncepce.
Hypertenze	
Obezita (index tělesné hmotnosti nad 30 kg/m ²)	Při zvýšení BMI se významně zvyšuje riziko. Zvláště důležité u žen s dalšími rizikovými faktory
Pozitivní rodinná anamnéza (arteriální tromboembolismus kdykoli u sourozence nebo rodiče, zvláště v relativně nízkém věku např. do 50 let věku).	Pokud je suspektní hereditární predispozice, měla by být žena odeslána k odborníkovi na konzultaci před rozhodnutím o používání jakékoli CHC
Migréna	Zvýšení frekvence nebo závažnosti migrény během používání CHC (což může být prodromální známka cévní mozkové příhody) může být důvodem okamžitého ukončení léčby
Další onemocnění související s nežádoucími cévními příhodami	Diabetes mellitus, hyperhomocysteinemie, chlopenní srdeční vada a fibrilace síní, dyslipoproteinemie a systémový lupus erythematoses.

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.

- **Nádory**

V některých epidemiologických studiích bylo hlášeno zvýšené riziko karcinomu děložního hrdla při dlouhodobém užívání COC (>5 let), ale stále pokračují spory o tom, do jaké míry lze tento výsledek vztahovat k dalším zjištěným faktorům týkajících se sexuálního chování a dalších faktorů jako například lidskému papilloma viru (HPV).

Meta-analýza z 54 epidemiologických studií hovoří o lehce zvýšeném relativním riziku (RR = 1,24) diagnózy karcinomu prsu u žen, které právě užívají COC. Toto zvýšené riziko postupně klesá během 10 let po ukončení užívání COC. Vzhledem k tomu, že karcinom prsu je vzácný u žen do 40 let, zvýšení počtu diagnostikovaných karcinomů prsu u současných a dřívějších 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 časnější diagnóza, biologický účinek COC nebo kombinace obojího. Karcinom prsu diagnostikovaný u současných nebo dřívějších uživatelék bývá klinicky méně pokročilý než karcinom u žen, které COC nikdy neušly.

Ve vzácných případech byly u uživatelék COC hlášeny benigní jaterní tumory a ještě vzácněji maligní jaterní tumory. V ojedinělých případech vedly tyto tumory k život ohrožujícímu nitrobřišnímu krvácení. Objeví-li se silná bolest v nadbřišku, zvětšení jater nebo známky nitrobřišního krvácení u ženy užívající COC, je třeba v diferenciální diagnóze vzít v úvahu možnost hepatálního tumoru.

Při užívání vysokodávkovaných COC (0,05 mg ethinylestradiolu) je sníženo riziko karcinomu endometria a ovarií. Zda toto platí i pro nízkodávkovaná COC, musí být ještě potvrzeno.

- **Ostatní stavy**

Progestinová složka tohoto přípravku je antagonistou aldosteronu s draslík šetřícími vlastnostmi. Ve většině případů se neočekává zvýšení hladiny draslíku. V klinické studii však u některých pacientek s mírnou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin a současným užíváním draslík šetřících léčivých přípravků došlo během užívání drospirenonu k mírnému, ale ne signifikantnímu zvýšení hladiny draslíku v séru. Proto se doporučuje kontrola sérového draslíku během prvního léčebného cyklu u pacientek s renální insuficiencí a s hladinami draslíku při horní hranici normy již před užíváním a zvláště pak při současném užívání draslík šetřících léčivých přípravků. Viz také bod 4.5.

U žen, které trpí hypertriglyceridemií, nebo které mají toto onemocnění v rodinné anamnéze, může být v průběhu užívání COC zvýšené riziko pankreatitidy.

Přestože bylo u mnoha žen užívajících COC zaznamenáno lehké zvýšení krevního tlaku, klinicky významný vzestup je vzácný. Pouze v těchto vzácných případech je odůvodněno přerušení užívání COC. Pokud se při použití COC u již dříve existující hypertenze objeví konstantně zvýšené hodnoty nebo náhlý vzestup krevního tlaku, které neodpovídají na antihypertenzní léčbu, COC musí být vysazeno. Uzná-li lékař za vhodné, může být COC opět nasazeno, jestliže lze antihypertenzní terapií dosáhnout normálních hodnot krevního tlaku.

O zhoršení nebo prvním projevu následujících stavů se hovoří v souvislosti jak s těhotenstvím, tak s užíváním COC, ale průkaz souvislosti s COC je nepřesvědčivý: žloutenka a/nebo svědění související s cholestázou, žlučové kameny, porfyrie, systémový lupus erythematodes, hemolyticko-uremický syndrom, Sydenhamova chorea, herpes gestationis, ztráta sluchu způsobená otosklerózou.

U žen s vrozeným angioedémem mohou exogenní estrogény indukovat nebo exacerbovat symptomy angioedému.

Přerušení užívání COC může být nevyhnutelné při akutních a chronických poruchách jaterních funkcí na dobu, než se markery jaterních funkcí vrátí k normálním hodnotám. Přerušení užívání COC rovněž vyžaduje recidiva cholestatické žloutenky a/nebo s cholestázou souvisejícího pruritu, které se poprvé objevily v těhotenství nebo během dřívějšího užívání pohlavních steroidů.

Přestože COC mohou mít vliv na periferní inzulinovou resistenci a na glukosovou toleranci, neexistuje důkaz, že u diabetiček užívajících nízkodávkovaná COC (obsahujících < 0,05 mg ethinylestradiolu) je nutné změnit terapeutický režim pro diabetes. V každém případě však diabetičky užívající COC musí být pečlivě sledovány, zvláště na začátku jejich užívání.

V souvislosti s užíváním COC bylo hlášeno zhoršení endogenní deprese, epilepsie, Crohnovy choroby a ulcerózní kolitidy.

Někdy se může objevit chloasma a to zvláště u žen, které mají v anamnéze chloasma gravidarum. Ženy, které mají dispozici ke vzniku chloasmat, by se měly během užívání COC vyhnout slunění a expozici ultrafialovému záření.

Lékařské vyšetření/konzultace

Před prvním užíváním nebo znovuzahájením užívání přípravku Belusha by měla být získána kompletní anamnéza (včetně rodinné anamnézy) a musí být vyloučeno těhotenství. Měl by se změřit krevní tlak a mělo by být provedeno tělesné vyšetření při zvažování kontraindikací (viz bod 4.3) a varování (viz bod 4.4). Je důležité, aby byla žena upozorněna na informace o žilní a arteriální trombóze, včetně rizika přípravku Belusha v porovnání s dalšími typy CHC, na příznaky VTE a ATE, známé rizikové faktory a co by měla dělat v případě suspektní trombózy.

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

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

Snížení účinnosti

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

Snížení kontroly cyklu

Při užívání všech COC se může objevit nepravidelné krvácení (špinění nebo krvácení z průniku) a to především během prvních měsíců užívání. Z toho důvodu má hledání příčiny nepravidelného krvácení smysl až po adaptačním intervalu přibližně tří cyklů.

Pokud nepravidelné krvácení pokračuje nebo se objeví po období pravidelných cyklů, pak je třeba uvážit možnost nehormonální příčiny a provést odpovídající diagnostické kroky k vyloučení malignity nebo těhotenství. Mohou zahrnovat i kyretáž.

U některých žen nemusí dojít během placebo fáze ke krvácení z vysazení. Je-li COC užíváno podle pokynů popsaných v bodě 4.2, je nepravděpodobné, že je žena těhotná. Pokud však COC nebylo užíváno před prvním vynechaným krvácením dle uvedených pokynů nebo nedošlo-li ke krvácení z vysazení dvakrát, je třeba před dalším užíváním COC vyloučit těhotenství.

Zvýšení hladin ALT

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

Aktivní potahované tablety obsahují 48,53 mg monohydrátu laktosy a neaktivní (placebo) tablety 37,26 mg laktosy v jedné potahované tabletě. Pacientky se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, vrozeným deficitem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy, které jsou na bezlaktosové dietě, by měly vzít toto množství v úvahu.

Placebo potahované tablety obsahují hlinitý lak oranžové žluti, barvivo, které může způsobovat alergické reakce.

Tento léčivý přípravek obsahuje 0,07 mg sójového lecithinu v jedné tabletě. Pacientky s hypersenzitivitou na burské oříšky nebo sóju by neměly užívat tento přípravek.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Poznámka: aby byly zjištěny možné interakce, měly by být prověřeny údaje o preskripci současně užívaných léčivých přípravků.

Farmakodynamické interakce

Současné užívání s léčivými přípravky obsahujícími ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir s nebo bez ribavirinu může zvýšit riziko zvýšení hladiny ALT (viz body 4.3 a 4.4). Proto je třeba užívatelky přípravku Belusha před zahájením léčby touto kombinací léků převést na alternativní antikoncepční metodu (např. antikoncepce obsahující jen progestagen nebo nehormonální metody). Užívání přípravku Belusha je možné znovu začít 2 týdny po ukončení léčby tímto kombinovaným režimem.

Farmakokinetické interakce

- Účinky jiných léčivých přípravků na přípravek Belusha

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

Postup

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 okolo 4 týdnů.

Krátkodobá léčba

Ženy, které se léčí některým z enzymy indukujících léků, by měly přechodně používat navíc k COC bariérovou kontracepční metodu nebo použít jinou metodu kontracepce. Bariérová metoda musí být používána po celou dobu léčby souběžně podávaným lékem a dalších 28 dní po ukončení léčby.

Pokud léčba zasáhne do období ukončení užívání 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 léčivou látkou, která indukuje jaterní enzymy, doporučuje se používat jinou spolehlivou nehormonální kontracepci.

V literatuře byly popsány následující interakce.

Látky zvyšující clearance COC (snižují účinnost COC enzymovou indukcí) například:

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

Látky s různým účinkem na clearance COC:

Při současném podávání společně s COC mnoho kombinací inhibitorů HIV proteázy a nenukleosidových inhibitorů reverzní transkriptázy včetně kombinací s HCV inhibitory může snižovat nebo zvyšovat plasmatickou koncentraci estrogenu nebo progestinů. Účinek těchto změn může být v některých případech klinicky významný.

Proto by měly být prostudovány informace o přípravku k souběžné léčbě HIV/HCV, aby byly identifikovány možné interakce, a příslušná doporučení. V případě jakýchkoli pochyb by ženy, které jsou na léčbě inhibitory proteázy nebo nenukleosidovými inhibitory reverzní transkriptázy, měly navíc použít bariérovou kontracepční metodu.

Látky snižující clearance COC (inhibitory enzymů):

Klinický význam potenciálních interakcí s inhibitory enzymů zůstává neznámý.

Současné podávání silných inhibitorů CYP3A4 může zvýšit koncentrace estrogenu nebo progestinu nebo obou v plasmě.

Ve studii s opakovanými dávkami kombinace drospirenon (3 mg/den)/ethinylestrediol (0,02 mg/den), současné podání silného inhibitoru CYP3A4 ketokonazolu po dobu 10 dní zvýšilo AUC_(0-24 h) drospirenonu 2,7krát a ethinylestradiolu 1,4krát.

Bylo zjištěno, že etorikoxib v dávkách 60 až 120 mg/den zvyšuje koncentrace ethinylestradiolu v plasmě 1,4 až 1,6krát, zejména při současném podávání s kombinovanými hormonálními kontraceptivy obsahujícími 0,035 mg ethinylestradiolu.

- Účinky přípravku Belusha na jiné léčivé přípravky

Perorální kontraceptiva mohou ovlivnit metabolismus některých jiných léčivých látek. Mohou jejich plasmatické a tkáňové koncentrace buď zvyšovat (např. cyklosporinu), nebo snižovat (např. lamotriginu).

Na základě studií interakcí in vivo na dobrovolnicích, které užívaly omeprazol, simvastatin a midazolam jako markerový substrát, je nepravděpodobná klinicky významná interakce drospirenonu v dávce 3 mg s metabolismem jiných léčivých látek zprostředkovaným cytochromem P450.

Klinické údaje naznačují, že ethinylestradiol inhibuje clearance substrátů CYP1A2, což vede k mírnému (např. theofylinu) nebo střednímu (např. tizanidinu) zvýšení jejich koncentrace v plasmě.

- Jiné formy interakce

U pacientek bez renální nedostatečnosti nemělo současné užívání drospirenonu a ACE inhibitorů nebo nesteroidních protizánětlivých léků (NSAID) významný vliv na hladinu sérového draslíku. Nicméně současné užívání přípravku Belusha s antagonisty aldosteronu nebo s draslík šetřícími diuretiky nebylo studováno. V tomto případě má být během prvního léčebného cyklu provedeno vyšetření sérového draslíku. Viz také bod 4.4.

- Laboratorní vyšetření

Užívání kontracepčních steroidů může ovlivnit výsledky některých laboratorních testů, včetně biochemických parametrů jaterních, thyreoidálních, adrenálních a renálních funkcí, plasmatických hladin proteinů (vazebných) např. kortikosteroidy vážící globulin a lipid/lipoproteinové frakce, parametrů metabolismu uhlovdanů a parametrů koagulace a fibrinolýzy. Změny však obvykle zůstávají v rozmezí normálních laboratorních hodnot. Drospirenon způsobuje svojí mírnou antimineralokortikoidní aktivitou zvýšení plasmatické aktivity reninu a plasmatického aldosteronu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Přípravek Belusha není indikován během těhotenství.

Pokud během užívání přípravku Belusha dojde k otěhotnění, jeho další užívání musí být ihned ukončeno. Rozsáhlé epidemiologické studie však nezaznamenaly zvýšené riziko vrozených vad u dětí narozených ženám užívajícím COC před otěhotněním, ani teratogenní vliv COC neúmyslně užívaných v těhotenství.

Studie na zvířatech ukázaly nežádoucí účinek během těhotenství a kojení (viz bod 5.3). Na základě těchto údajů získaných na zvířatech nelze vyloučit nežádoucí hormonální působení léčivých látek. Všeobecné zkušenosti s užíváním COC během těhotenství však neprokázaly žádný konkrétní nežádoucí účinek u člověka.

Údaje týkající se užívání kombinace drospirenon/ethinylestradiol v těhotenství jsou příliš omezené, než aby bylo možno udělat závěry týkající se negativního vlivu kombinace drospirenon/ethinylestradiol na těhotenství, zdraví plodu nebo novorozence. Relevantní epidemiologické údaje ještě nejsou dostupné.

Zvýšené riziko VTE během poporodního období je třeba brát v úvahu při znovuzahájení užívání přípravku Belusha (viz bod 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 matka dítě zcela neodstaví. Malá množství kontracepčních steroidů a/nebo jejich metabolitů mohou být vylučována do mléka během užívání COC. Tato množství mohou mít vliv na dítě.

Fertilita

Přípravek Belusha je indikován k prevenci otěhotnění. Informace o návratu fertility viz bod 5.1.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny. Nebyly pozorovány žádné účinky na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje u uživatelůk COC.

4.8 Nežádoucí účinky

Nejzávažnější nežádoucí účinky spojené s užíváním COC viz bod 4.4.

Během užívání kombinace drospirenon/ethinylestradiol byly hlášeny následující nežádoucí účinky:

Následující tabulka uvádí nežádoucí účinky podle tříd orgánových systémů databáze MedDRA (MedDRA SOCs). Frekvence jsou založené na údajích z klinických studií. K popisu reakcí a souvisejících stavů byly použity nejvhodnější termíny dle MedDRA.

Třída orgánových systémů (verze MedDRA 18.0)	Frekvence nežádoucích účinků			
	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Méně časté (≥ 1/1000 až > 1/100)	Vzácné (≥ 1/10 000 až > 1/1000)	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
Infekce a infestace			kandidóza	
Poruchy krve a lymfatického systému			anemie trombocytémie	
Poruchy imunitního systému			alergická reakce	hypersenzitivita
Endokrinní poruchy			endokrinní porucha	
Poruchy metabolismu a výživy			zvýšená chuť k jídlu anorexie hyperkalemie hyponatremie	
Psychiatrické poruchy	psychická labilita	deprese nervozita somnia	anorgasmie insomnie	
Poruchy nervového systému	bolesti hlavy	závratě parestázie	vertigo třes	
Poruchy oka			zánět spojivek suché oči další oční poruchy	
Srdeční poruchy			tachykardie	
Cévní poruchy		migréna křečové žíly hypertenze	venózní tromboembolismus (VTE) arteriální tromboembolismus (ATE) flebitida porucha cév synkopa epistaxe	

Třída orgánových systémů (verze MedDRA 18.0)	Frekvence nežádoucích účinků			
	Časté (≥ /100 až < 1/10)	Méně časté (≥1/1000 až >1/100)	Vzácné (≥1/10 000 až > 1/1000)	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
Gastrointestinální poruchy	nauzea	bolesti břicha zvracení dyspepsie flatulence gastritida průjem	zvětšené břicho gastrointestinální poruchy pocit plnosti hiátová hernie orální kandidóza zácpa pocit sucha v ústech	
Poruchy jater a žlučových cest			bolesti žlučníku cholecystitida	
Poruchy kůže a podkožní tkáně		akné svědění vyrážka	chloazma ekzém alopecie dermatitis acneiforme suchá kůže erythema nodosum hypertrichóza kožní poruchy kožní strie kontaktní dermatitida fotosenzitivní dermatitida kožní uzlíky	erythema multiforme
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		bolest v zádech bolest v končetinách svalové křeče		
Poruchy reprodukčního systému a prsu	bolest na prsou metroragie* amenorea	vaginální kandidóza pánevní bolesti zvětšení prsů fibrocystické onemocnění prsu děložní/vaginální krvácení* výtok z genitálií návaly horka vaginitida poruchy menstruace dysmenorea hypomenorea menoragie suchost pochvy suspektní nález ve stěru Pap (Papanicolaou) snížení libida	dyspareunie postkoitální krvácení vulvovaginitida krvácení po pohlavním styku a z vysazení léku cysta v prsu hyperplazie prsu novotvary prsu cervikální polyp atrofie endometria ovariální cysty zvětšení dělohy	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		astenie zvýšené pocení edém (celkový edém, periferní edém, edém obličeje)	malátnost	
Vyšetření		přírůstek tělesné hmotnosti	úbytek tělesné hmotnosti	

* nepravidelnosti krvácení obvykle vymizí během další léčby

Popis vybraných nežádoucích účinků

U žen užívajících CHC bylo pozorováno zvýšené riziko arteriálních a žilních trombotických a tromboembolických příhod, včetně infarktu myokardu, cévní mozkové příhody, tranzitorních ischemických atak, žilní trombózy a plicní embolie a je podrobněji popsáno v bodě 4.4.

Následující závažné nežádoucí účinky, které byly hlášeny u žen užívajících COC, jsou rozvedeny v bodě 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití:

- Venózní tromboembolické poruchy
- Arteriální tromboembolické poruchy
- Hypertenze;
- Jaterní tumory;
- Výskyt nebo zhoršení stavů, pro které spojení s užíváním COC není jednoznačné: Crohnova choroba, ulcerózní kolitida, epilepsie, děložní myomy, porfyrie, systémový lupus erythematodes, herpes gestationis, Sydenhamova chorea, hemolyticko-uremický syndrom, cholestatická žloutenka;
- Chloasma;
- Akutní nebo chronické poruchy funkce jater si mohou vyžádat přerušování užívání COC, dokud se hodnoty ukazatelů jaterní funkce nevrátí do normálních hodnot.
- U žen s vrozeným angioedémem mohou exogenní estrogény indukovat nebo exacerbovat symptomy angioedému.

U uživatelů COC je lehce zvýšena frekvence diagnózy rakoviny prsu. Protože rakovina prsu je vzácná u žen do 40 let věku, počet případů navíc je malý ve vztahu k celkovému riziku rakoviny prsu. Kauzální vztah k COC není znám. Další informace viz body 4.3 a 4.4.

Interakce

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

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

S předávkováním kombinací drospirenon/ethinylestradiol nejsou dosud žádné zkušenosti. Na základě zkušeností s ostatními perorálními kombinovanými kontraceptivy by se v případě požití velkého množství aktivních tablet mohly vyskytnout tyto příznaky: nauzea, zvracení a u mladých dívek slabé vaginální krvácení. Neexistují žádná antidota a další léčba by měla být symptomatická.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: pohlavní hormony a modulátory pohlavního systému, progestogeny a estrogeny, fixní kombinace

ATC kód: G03AA12

Pearl index pro selhání metody: 0,41 (horní hranice 95% intervalu spolehlivosti: 0,85).

Celkový Pearl Index (selhání metody + selhání pacientky): 0,80 (horní hranice 95% intervalu spolehlivosti: 1,30).

Mechanismus účinku

Kontrapeční účinek přípravku Belusha je založen na spolupůsobení různých faktorů. Nejdůležitější z nich je inhibice ovulace a změny endometria.

Během tří cyklů trvající studie sledující inhibici ovulace a porovnávací podávání drospirenonu 3 mg/ethinylestradiolu 0,020 mg ve 24 denním dávkovacím režimu oproti 21 dennímu dávkovacímu režimu, vykázal 24 denní režim větší potlačení vývoje folikulů. Po úmyslně vyvolaných chybách dávkování během třetího cyklu léčby se u více žen ve 21 denním režimu prokázala ovariální aktivita, včetně zvýšeného rizika ovulace, ve srovnání se ženami užívajícími 24 denní režim. Ovariální aktivita se vrátila na úroveň před léčbou během cyklu po ukončení léčby u 91,8 % žen, které užívaly 24 denní režim.

Belusha je kombinované perorální kontraceptivum obsahující ethinylestradiol a progestogen drospirenon. V terapeutických dávkách má drospirenon také antiandrogenní a mírné antimineralkortikoidní vlastnosti. Nemá estrogení, glukokortikoidní ani antiglukokortikoidní aktivitu. Toto dává drospirenonu farmakologický profil výrazně se podobající přirozenému hormonu progesteronu.

Z klinických studií vyplynulo, že slabé antimineralkortikoidní vlastnosti kombinace drospirenon/ethinylestradiol mají za následek mírný antimineralkortikoidní účinek.

Účinnost a bezpečnost kombinace drospirenon/ethinylestradiol v léčbě středně závažného akné u žen byla hodnocena ve dvou multicentrických, dvojité slepých, randomizovaných a placebem kontrolovaných studiích v délce 6 měsíců. Ve srovnání s placebem přinesla kombinace drospirenonu a ethinylestradiolu statisticky významné snížení výskytu zánětlivých lézí o 15,6% (49,3 % vs. 33,7 %), nezáneřtlivých lézí o 18,5% (40,6 % vs. 22,1 %), a lézí celkem o 16,5% (44,6 % vs. 28,1 %). Navíc bylo i o 11,8% (18,6 % vs. 6,8 %) vyšší procento pacientek s hodnocením „čistá“ nebo „téměř čistá“ na stupnici „Investigator’s Static Global Assessment,“ (ISGA).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Drospirenon

Absorpce

Perorálně podaný drospirenon je rychle a téměř úplně absorbován. Maximální koncentrace léčivé látky v séru - asi 38 ng/ml - je dosaženo přibližně za 1 - 2 hodiny po jednorázovém podání. Biologická dostupnost je 76 - 85 %. Na biologickou dostupnost drospirenonu nemá současné požití potravy žádný vliv.

Distribuce

Po perorálním podání klesá sérová hladina drospirenonu s konečným poločasem 31 hodin. Drospirenon je vázán na sérový albumin, není vázán na pohlavní hormony vážící globulin (SHBG) ani na kortikosteroidy vážící globulin (CBG). Jen 3 - 5 % celkové sérové koncentrace léčivé látky je přítomno ve formě volného steroidu. Ethinylestradiolem indukované zvýšení SHBG neovlivňuje vazbu drospirenonu na sérové proteiny. Průměrný distribuční objem drospirenonu je $3,7 \pm 1,2$ l/kg.

Biotransformace

Drospirenon je po perorálním podání kompletně metabolizován. Nejdůležitějšími metabolity v plasmě jsou kyselá forma drospirenonu vzniklá otevřením laktonového kruhu a 4,5-dihydro-drospirenon-3-sulfát vznikající redukcí a následnou sulfatací. Drospirenon podléhá také oxidativnímu metabolismu katalyzovanému CYP3A4.

Drospirenon je in vitro schopen mírně až středně silně inhibovat enzymy cytochromu P450 CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 a CYP3A4.

Eliminace

Rychlost metabolické clearance drospirenonu ze séra je $1,5 \pm 0,2$ ml/min/kg. Drospirenon je vylučován pouze ve stopovém množství v nezměněné formě. Jeho metabolity jsou vylučovány stolicí a močí v poměru 1,2 až 1,4. Poločas vylučování metabolitů močí a stolicí je asi 40 hodin.

Rovnovážený stav

Během léčebného cyklu je maximální koncentrace drospirenonu v rovnovážném stavu okolo 70 ng/ml dosaženo přibližně po 8 dnech léčby. Hladiny drospirenonu se akumuluji přibližně faktorem 3 v důsledku poměru konečného poločasu a dávkovacího intervalu.

Zvláštní skupiny pacientů

Vliv poruchy funkce ledvin

Sérové hladiny drospirenonu v rovnovážném stavu u žen s mírnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu CLcr, 50-80 ml/min) byly srovnatelné s ženami, jejichž funkce ledvin byla normální. U žen se středně závažnou poruchou funkce ledvin (Clcr 30-50 ml/min) byly sérové hladiny drospirenonu v průměru o 37% vyšší ve srovnání s ženami s normální funkcí ledvin. Léčba drospirenonem u žen s mírnou až středně těžkou poruchou funkce ledvin byla také dobře tolerována. Léčba drospirenonem nevykazovala žádný klinicky významný účinek na koncentrace draslíku v séru.

Vliv poruchy funkce jater

U dobrovolnic se středně závažnou poruchou funkce jater byl ve studii hodnotící podání jednotlivé dávky pozorován 50%ní pokles perorální clearance (CL/F) ve srovnání s ženami s normální funkcí jater. Pozorovaný pokles clearance drospirenonu u dobrovolnic se středně závažnou poruchou funkce jater ve srovnání se zdravými se neprojevil jako patrný rozdíl koncentrací draslíku v séru u těchto dvou skupin dobrovolnic. Dokonce ani za přítomnosti diabetes a konkomitantní léčby spironolaktonem (dvou faktorů, které predisponují pacienta k hyperkalemii), nebyl pozorován vzestup draslíku nad hranici rozmezí normálních hodnot. Závěrem lze říci, že u pacientek s mírnou nebo středně závažnou poruchou funkce jater (Child-Pugh B) je drospirenon dobře tolerován.

Etnické skupiny

Nebyly pozorovány žádné klinicky významné rozdíly farmakokinetiky drospirenonu nebo ethinylestradiolu mezi japonskými a kavkazskými ženami.

Ethinylestradiol

Absorpce

Perorálně podaný ethinylestradiol je rychle a kompletně absorbován. Nejvyšší sérové koncentrace okolo 33 pg/ml je dosaženo po jednorázové perorální dávce během 1 – 2 hodin. Absolutní biologická dostupnost je přibližně 60 % následkem presystémové konjugace a first-pass metabolismu. Současné požití stravy snížilo biologickou dostupnost ethinylestradiolu asi u 25% sledovaných subjektů, zatímco u ostatních nebyly pozorovány žádné změny.

Distribuce

Sérové koncentrace ethinylestradiolu klesají ve dvou fázích, konečná dispoziční fáze je charakterizována poločasem přibližně 24 hodin. Ethinylestradiol je vysoce, ale nespecificky vázán na sérový albumin (přibližně 98,5 %) a indukuje vzestup sérové koncentrace SHBG a kortikoid vázajícího globulinu (CBG). Distribuční objem je uváděn kolem 5 l/kg.

Biotransformace

Ethinylestradiol podléhá významnému metabolismu prvního průchodu ve střevě a v játrech. Ethinylestradiol je primárně metabolizován aromatickou hydroxylací, vzniká však velké množství různých hydroxylovaných a methylovaných metabolitů, které jsou přítomny jako volné metabolity nebo jako konjugáty s glukuronidy a sulfáty. Metabolická clearance ethinylestradiolu je uváděna kolem 5 ml/min/kg.

Ethinylestradiol je in vitro reverzibilním inhibitorem CYP2C19, CYP1A1 a CYP1A2 a také inhibitorem mechanismu CYP3A4/5, CYP2C8 a CYP2J2.

Eliminace

Ethinylestradiol není ve významném množství vylučován v nezměněné formě. Metabolity ethinylestradiolu jsou vylučovány močí a žlučí v poměru 4 : 6. Poločas exkrece metabolitů je asi 1 den.

Rovnovážný stav

Rovnovážného stavu je dosaženo během druhé poloviny léčebného cyklu a sérové hladiny ethinylestradiolu se kumulují faktorem od 2,0 do 2,3.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

U laboratorních zvířat byly účinky drospirenonu a ethinylestradiolu omezeny na ty, které jsou spojeny s jejich známým farmakologickým působením. Zejména studie reprodukční toxicity odhalily u zvířat embryotoxické a fetotoxické účinky, které jsou považovány za druhově specifické. Při expozici v dávkách vyšších, než jaké jsou přijímány u uživatelů kombinace drospirenon/ethinylestradiol, byly pozorovány účinky na diferenciaci pohlaví u plodů potkanů, ale nikoli u plodů opic.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety (aktivní):

Monohydrát laktosy
Kukuřičný škrob
Předbobtnalý kukuřičný škrob
Potahová soustava kollicoat IR
Magnesium-stearát

Obal tablety (aktivní):

Polyvinylalkohol
Oxid titaničitý (E171)
Mastek (E553b)
Makrogol 3350
Sójový lecithin

Jádro tablety (placebo):

Granulovaná mikrokrytalická celulóza
Laktosa

Předbobtnalý kukuřičný škrob
Magnesium-stearát
Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Obal tablety (placebo):

Polyvinylalkohol
Oxid titaničitý (E171)
Makrogol 3350
Mastek
Hlinitý lak indigokarmínu (E132)
Hlinitý lak chinolinové žluti (E104)
Černý oxid železitý (E172)
Hlinitý lak oranžové žluti (E110)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25°C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Přípravek Belusha 3 mg/0,02 mg potahované tablety je balen v bezbarvých průhledných PVC/PE/PVDC-Al blistrech. Blistry jsou zabaleny v papírové krabici, v každé krabici je vložena příbalová informace, etui pouzdro a nálepka s názvy dní v týdnu.

Velikosti balení:

- 1 x (24+4) potahovaných tablet
- 3 x (24+4) potahovaných tablet
- 6 x (24+4) potahovaných tablet
- 13 x (24+4) potahovaných tablet

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

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapešť,
Maďarsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

17/069/11-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 2. 2. 2011

Datum posledního prodloužení registrace: 5. 9. 2015

10. DATUM REVIZE TEXTU

30. 9. 2017