

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

VELMARI 3 mg/0,02 mg, potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

24 růžových potahovaných tablet (aktivní tablety):

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

Pomocné látky se známým účinkem: monohydrát laktosy 44 mg

4 bílé placebo (neaktivní) potahované tablety:
Bílé tablety neobsahují léčivé látky

Pomocné látky se známým účinkem: monohydrát laktosy 89.5 mg

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Aktivní tableta je růžová, kulatá, potahovaná o průměru 5.7 mm.

Tableta placebo je bílá, kulatá, potahovaná o průměru 5.7 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Perorální antikoncepce.

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

4.2 Dávkování a způsob podání

Cesta podání: perorální podání

Jak užívat přípravek VELMARI

Tablety se musí užívat každý den přibližně ve stejnou dobu, v případě potřeby s trochou tekutiny, v pořadí uvedeném na blistru. Užívání tablet je nepřetržité. Užívá se jedna tableta denně po dobu 28 po sobě jdoucích dnů. Každé následné balení se začne užívat den po užití poslední tablety z

předchozího blistru. Krvácení z vysazení obvykle začíná druhý až třetí den po zahájení užívání tablet placebo (poslední řada) a nemusí skončit před zahájením užívání tablet z dalšího balení.

Jak začít užívat přípravek VELMARI

- Nepředcházelo-li užívání hormonální antikoncepce [v předchozím měsíci]

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

- Přechod z kombinované hormonální antikoncepce (kombinovaná orální antikoncepce (COC), vaginální kroužek nebo transdermální náplast)

Žena by měla zahájit užívání přípravku VELMARI nejlépe hned následující den po užití poslední aktivní tablety (poslední tableta obsahující léčivé látky) předchozího kombinovaného orálního kontraceptiva. Nejpozději však v den následující po obvyklém intervalu bez užívání tablet nebo po období užívání placebové tablety předchozího COC. V případě použití vaginálního kroužku nebo transdermální náplasti by měla žena začít užívat VELMARI přednostně v den vyjmutí, ale nejpozději v době, kdy by mělo dojít k jejich další aplikaci.

- Přechod z antikoncepční metody zahrnující pouze progestagen (pilulka obsahující pouze progestagen, injekce, implantát) nebo z nitroděložního systému uvolňujícího progestagen (IUS).

Žena může přejít z pilulky obsahující pouze progestagen kdykoli (z implantátu nebo IUS v den jejich vyjmutí, z injekčního přípravku v den, kdy by měla být aplikována další injekce), ale měla by být ve všech těchto případech informována, aby používala navíc bariérovou metodu po dobu prvních 7 dnů užívání tablet.

- Užívání po potratu v prvním trimestru

Žena může začít užívat ihned. Pokud tak učiní, nepotřebuje používat další antikoncepci.

- Užívání po porodu nebo potratu v druhém trimestru

Ženě je třeba doporučit, aby zahájila užívání mezi 21. a 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 dnů užívání tablet. Pokud však již předtím došlo k pohlavnímu styku, je třeba před skutečným zahájením užívání COC vyloučit těhotenství nebo musí žena vyčkat na první menstruační krvácení.

Kojící ženy viz bod 4.6

Postup při vynechání tablet

Placebo tablet z poslední (4.) řady blistru si nemusí všímat. Naopak, měla by vynechané placebo tablety zlikvidovat pro zabránění neúmyslného prodloužení fáze užívání tablet placebo. Následující rada se týká pouze **vynechání aktivních tablet**:

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

1. Užívání tablet nesmí být nikdy přerušeno na dobu delší než 4 dny.
2. K dosažení odpovídající suprese hypothalamo-hypofyzo-ovariální osy je třeba 7 dnů nepřerušeno užívání tablet.

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

- 1. - 7. den

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

- 8. - 14. den

Uživatelka musí užít poslední vynechanou tabletu okamžitě, jakmile si chybu uvědomí, i kdyby to znamenalo užití dvou tablet současně. Poté pokračuje v užívání tablet v obvyklou dobu. Pokud žena užívala tablety pravidelně po dobu 7 dnů před první vynechanou tabletou, další antikoncepční opatření nejsou nutná. Není-li tomu tak, nebo vynechala-li žena více než 1 tabletu, je třeba doporučit zvláštní antikoncepční opatření po dobu 7 dnů.

- 15. - 24. den

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

1. Uživatelka musí užít poslední vynechanou tabletu okamžitě, jakmile si chybu uvědomí, i kdyby to znamenalo užití dvou tablet současně. Poté pokračuje v užívání tablet v obvyklou dobu. 4 placebo tablety z poslední řady musí být zlikvidovány. Užívání z následujícího balení pak zahájí okamžitě. Krvácení z vysazení se pravděpodobně dostaví až po využívání druhého balení, ale během užívání tablet může dojít ke špinění nebo intermenstruačnímu krvácení.

2. Ženě lze také poradit, aby přerušila užívání tablet ze stávajícího blistru. Tím vznikne interval 4 dnů bez užívání tablet včetně dnů, kdy byly tablety vynechány, a následuje užívání z dalšího blistru.

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

Postup v případě gastrointestinálních obtíží

V případě závažnějších gastrointestinálních obtíží (zvracení, průjem) nemusí dojít k úplnému vstřebání a je třeba dalších antikoncepčních opatření. Dojde-li během 3 - 4 hodin po užití tablety ke zvracení, měla by se co nejdříve užít nová (náhradní) tableta. Nová tableta by se měla pokud možno užít do 12 hodin od obvyklé doby užití tablety. Pokud uplynulo více než 12 hodin, platí doporučení pro

vynechané tablety uvedené v bodě 4.2 "Postup při vynechání tablet", je-li použitelné. Pokud žena nechce přejít z normálního plánu užívání tablet, musí užít zvláštní tabletu/y z jiného balení.

Jak posunout nebo oddálit krvácení

Přeje-li si žena oddálit krvácení, musí pokračovat v užívání tablet z dalšího balení přípravku VELMARI bez užívání placebo tablet ze současného balení. Tak lze pokračovat podle potřeby až do využívání aktivních tablet z druhého balení. Během této doby může žena pozorovat intermenstruační krvácení nebo špinění. Po fázi tablet placebo pak žena opět pokračuje v pravidelném užívání přípravku VELMARI.

Přeje-li si žena přesunout periodu na jiný den v týdnu, než na který vychází ve stávajícím schématu užívání, lze jí doporučit, aby zkrátila nastávající interval užívání tablet placebo o tolik dnů, 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 balení k intermenstruačnímu krvácení a špinění (podobně jako při oddálení periody).

4.3 Kontraindikace

Kombinovaná hormonální kontraceptiva (CHC) by se neměla užívat u následujících stavů. Pokud se některý z těchto stavů objeví poprvé v průběhu užívání kombinovaného perorálního kontraceptiva, užívání přípravku je třeba okamžitě ukončit.

- Přítomnost nebo riziko žilního tromboembolismu (VTE)
 - žilní tromboembolismus - současný žilní tromboembolismus (léčený pomocí antikoagulancií) nebo anamnéza VTE (např. hluboká žilní trombóza [DVT] nebo plicní embolie [PE])
 - známá dědičná nebo získaná predispozice pro žilní tromboembolismus, jako je rezistence na APC (včetně faktoru V Leiden), deficit antitrombinu III, deficit proteinu C, deficit proteinu S
 - velký chirurgický zákrok s déletrvající imobilizací (viz bod 4.4)
 - vysoké riziko žilního tromboembolismu v důsledku přítomnosti více rizikových faktorů (viz bod 4.4);

- Přítomnost nebo riziko arteriálního tromboembolismu (ATE)
 - arteriální tromboembolismus - současný arteriální tromboembolismus, anamnéza arteriálního tromboembolismu (např. infarkt myokardu) nebo prodromální stav (např. angina pectoris);
 - cerebrovaskulární onemocnění - současná cévní mozková příhoda, anamnéza cévní mozkové příhody nebo prodromálního stavu (např. tranzitorní ischemická ataka, TIA);
 - známá hereditární nebo získaná predispozice k arteriálnímu tromboembolismu, jako je hyperhomocysteinémie a antifosfolipidové protilátky (antikardiolipinové protilátky, lupus antikoagulans);
 - anamnéza migrény s fokálními neurologickými příznaky;
 - vysoké riziko arteriálního tromboembolismu v důsledku vícečetných rizikových faktorů (viz bod 4.4) nebo přítomnosti jednoho závažného rizikového faktoru, jako je:
 - diabetes mellitus s cévními příznaky;
 - závažná hypertenze;
 - závažná dyslipoproteinémie.

- Přítomnost nebo anamnéza závažného onemocnění jater až do navrácení jaterních funkcí k normálu.
- Přítomnost nebo anamnéza jaterních nádorů (benigních nebo maligních).
- Známé nebo suspektní malignity ovlivnitelné pohlavními hormony (např. genitální orgány či prsa).
- Nediagnostikované vaginální krvácení
- Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli složku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Upozornění

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

Riziko žilního tromboembolismu (VTE)

Užívání jakékoli kombinované hormonální antikoncepce (CHC) zvyšuje riziko žilního tromboembolismu (VTE) ve srovnání s jejím neužíváním. **Přípravky, které obsahují levonorgestrel, norgestimát nebo norethisteron jsou spojovány s nejnižším rizikem VTE. Další přípravky, jako je přípravek VELMARI 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 VELMARI, rozumí, jak její současné rizikové faktory toto riziko ovlivňují a že riziko VTE je nejvyšší v prvním roce užívání léku. Existují také některé důkazy, že riziko je zvýšené, když je CHC opětovně zahájena po pauze v užívání trvající 4 týdny nebo déle.**

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

Odhaduje 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.

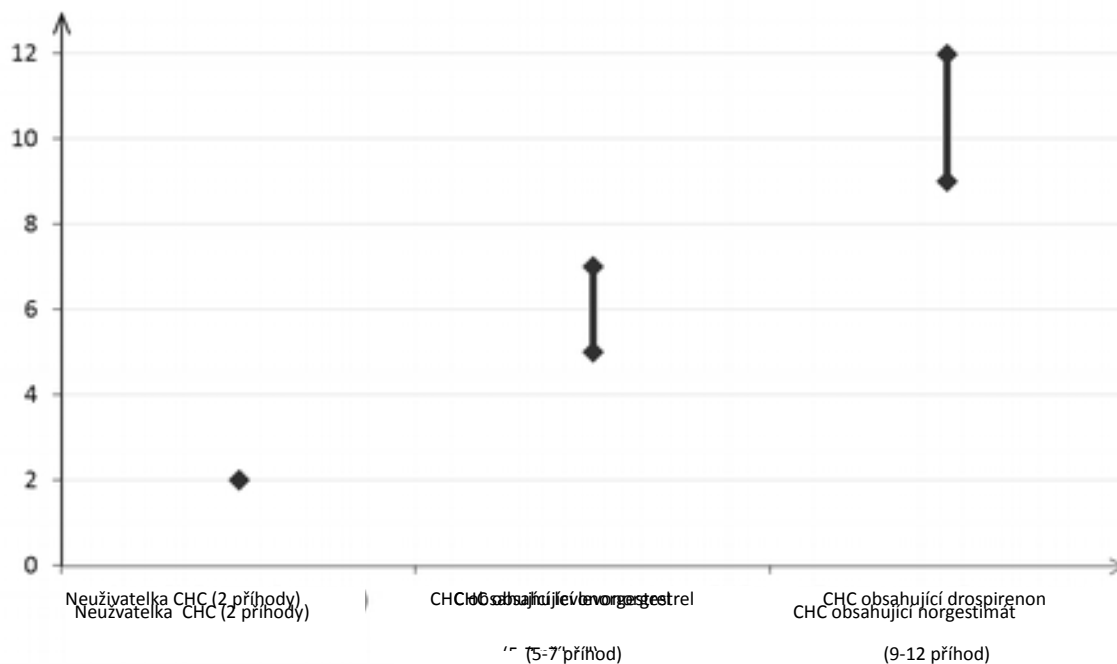
VTE může být fatální v 1-2 % případů.

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

Počet příhod VTE na 10 000 žen za rok

Počet příhod VTE



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

Rizikové faktory VTE

Riziko žilních tromboembolických komplikací u uživatelek CHC se může podstatně zvyšovat u ženy, která má další rizikové faktory, zvláště pokud je přítomno více rizikových faktorů (viz tabulka). Přípravek VELMARI 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.
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 VELMARI nebyl předem vysazen.
Poznámka: dočasná imobilizace,	

včetně cestování letadlem > 4 hodiny může být také rizikovým faktorem VTE, zvláště u žen s dalšími rizikovými faktory	
Pozitivní rodinná anamnéza (žilní tromboembolismus kdykoli u sourozence nebo rodiče, zvláště v relativně nízkém věku např. do 50 let věku).	Pokud je suspektní hereditární predispozice, měla by být žena před rozhodnutím o používání jakékoli CHC odeslána k odborníkovi na konzultaci
Další onemocnění související s VTE	Zhoubné onemocnění, systémový lupus erythematosus, hemolyticko-uremický syndrom, chronické zánětlivé onemocnění střev (Crohnova choroba nebo ulcerózní kolitida) a srpkovitá anémie
Vyšší věk	Zvláště nad 35 let

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

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

Příznaky VTE (hluboká žilní trombóza a plicní embolie)

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

Příznaky hluboké žilní trombózy (DVT) mohou zahrnovat:

- jednostranný otok nohy a/nebo chodidla nebo podél žíly v noze;
- bolest nebo citlivost v noze, která může být 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 VELMARI 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, hyperhomocysteinémie, chlopenní srdeční vada a fibrilace síní, dyslipoproteinémie 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.

V případě podezření nebo prokázání výskytu VTE nebo ATE je potřeba podávání CHC přerušit. V případě nasazení antikoagulační léčby je potřeba zahájit podávání vhodné alternativní antikoncepce vzhledem k teratogenitě antikoagulační léčby (kumariny).

Nádory

V některých epidemiologických studiích bylo naznačeno, že dlouhodobé užívání kombinovaných perorálních kontraceptiv (COC) může dále přispívat k tomuto zvýšenému riziku, ale není dosud jasné, do jaké míry může být tento nálezn ovlivněn dalšími faktory sexuálního chování a dalšími faktory, jako je lidský papilomavirus (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 uživatelek COC je malé ve vztahu k celkovému riziku karcinomu prsu. Tyto studie neposkytují důkaz kauzality. Příčinou pozorovaného zvýšení rizika karcinomu prsu u uživatelek COC může být časnější diagnóza, biologický účinek COC nebo kombinace obojího. Karcinom prsu diagnostikovaný u současných nebo minulých uživatelek bývá klinicky méně pokročilý než u žen, které COC nikdy neužívaly.

Ve vzácných případech byly u uživatelek COC hlášeny benigní jaterní tumory a velmi výjimečně maligní tumory jater. Ojedinele byly tyto tumory příčinou život ohrožujícího nitrobřišního 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 vyšších dávek COC (50 µg ethinylestradiol) se riziko vzniku endometriálních a ovariálních tumorů snižuje. Zatím není ověřeno, zda se to vztahuje také na nižší dávky.

Další stavy

Progestinová složka v přípravku VELMARI je antagonist aldosteronu s draslík šetřícími vlastnostmi. Ve většině případů se neočekává zvýšení hladiny draslíku. V klinické studii však u některých pacientek s mírným nebo středně těžkým poškozením ledvin a současným užíváním draslík šetřících léčivých přípravků došlo během užívání drospirenonu k mírnému, ale ne signifikantnímu zvýšení hladiny draslíku v séru. Proto doporučujeme kontrolovat sérové koncentrace draslíku během prvního užívacího cyklu u pacientek s renální nedostatečností a předchozí sérovou koncentrací draslíku v horní části referenčního rozsahu, a zvláště pak při přidružené aplikaci draslík šetřících přípravků. Viz také bod 4.5.

U žen, které trpí hypertriglyceridemií, nebo které mají toto onemocnění v rodinné anamnéze, může nastat v průběhu užívání kombinovaných perorálních kontraceptiv (COC) zvýšené riziko pankreatitidy.

Přestože bylo u mnoha žen užívajících COC zaznamenáno mírné zvýšení krevního tlaku, klinicky významný vzestup je vzácný. Pouze v těchto výjimečných případech je okamžité vysazení COC oprávněné. Pokud se však v průběhu užívání COC rozvine klinicky signifikantní hypertenze, je třeba kombinovanou perorální antikoncepci vysadit a léčit hypertenzi. Uzná-li lékař za vhodné, lze COC opět nasadit, pokud je antihypertenzní terapií dosaženo normálních hodnot krevního tlaku.

Zhoršení nebo první projev následujících stavů byl hlášen v souvislosti s těhotenstvím i užíváním COC, spojitost s COC však nebyla prokázána: žloutenka a/nebo svědění související s cholestázou, žlučové kameny, porfyrie, systémový lupus erythematodes, hemolytický syndrom, Sydenhamova chorea, herpes gestationis, ztráta sluchu způsobená otosklerózou.

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

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

Přestože COC mohou mít vliv na periferní rezistenci na inzulín a na glukózovou toleranci, neexistuje důkaz, že u diabetiček užívajících nízkodávková COC (< 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 ulcerativní kolitidy.

Občas se může vyskytnout chloazma, zvláště u žen s anamnézou chloasma gravidarum. Ženy se sklony k chloazmatu by se měly během užívání COC vyhýbat expozici slunečnímu a ultrafialovému záření.

Jedna růžová tableta tohoto léčivého přípravku obsahuje 44 mg monohydrátu laktózy, každá z bílých tablet obsahuje 89,5 mg monohydrátu laktózy. Pacientky trpící vzácnou vrozenou intolerancí galaktosy, tzv. Lappovým nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy nebo galaktózy, které jsou na bezlaktosové dietě, musí toto množství vzít v úvahu.

Lékařské vyšetření / konzultace

Před prvním zahájením nebo znovuzahájením léčby přípravkem VELMARI by měla být získána kompletní anamnéza (včetně rodinné anamnézy) a musí být vyloučeno těhotenství. Měl by být změřen krevní tlak a mělo by 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 VELMARI 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 účinné tablety (viz bod 4.2), v případě gastrointestinálních poruch při užívání účinných tablet (viz bod 4.2), nebo při současném užívání dalších léků (viz bod 4.5).

Snížení kontroly cyklu

Při užívání všech kombinovaných perorálních kontraceptiv (COC) může dojít k nepravidelnému krvácení (špinění či intermenstruačnímu krvácení mimo periodu), zvláště během prvních měsíců. Z toho důvodu má hledání příčiny nepravidelného krvácení smysl až po adaptačním intervalu přibližně tří cyklů.

Pokud nepravidelnosti v krvácení trvají či se vyskytnou po dosud pravidelných cyklech, je třeba zvážit jiné než hormonální příčiny a provést odpovídající diagnostické kroky k vyloučení malignit a těhotenství. Mohou zahrnovat i kyretáž.

U některých žen nemusí dojít během placebového období ke krvácení. Pokud byly tablety užívány podle pokynů popsanych v bodě 4.2, je otěhotnění ženy nepravděpodobné. Pokud však přípravek před absencí prvního pravidelného krvácení nebyl používán podle pokynů, či pokud dojde k vynechání dvou krvácení po sobě, před dalším užíváním přípravku je třeba vyloučit možnost těhotenství.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Poznámka: Prostudujte si příbalové informace současně užívaných léků, zda neobsahují zmínku o potenciálních interakcích.

- Vliv jiných léčivých přípravků na přípravek VELMARI

Interakce mezi perorálními kontraceptivy a jinými léčivými přípravky mohou vést ke krvácení z průniku nebo k selhání kontracepce. V literatuře byly popsány následující interakce.

Jaterní metabolismus

Interakce může nastat s léčivými přípravky, které indukují hepatální enzymy, což může vést ke zvýšené clearance pohlavních hormonů (jako např. fenytoinu, barbiturátů, primidonu, karbamazepinu, rifampicinu, bosentanu a HIV-léčivých přípravků (např. ritonaviru, nevirapinu) a také se může vztahovat na oxkarbazepin, topiramát, felbamát, griseofulvin a rostlinné přípravky obsahující třezalku tečkovanou (*hypericum perforatum*). Maximální indukce enzymů bývá obvykle zaznamenána přibližně za 10 dnů, ale může přetrvávat ještě nejméně 4 týdny po ukončení léčby.

Interference s enterohepatální cirkulací.

Selhání antikoncepce je také uváděno při užívání antibiotik, např. peniciliny a tetracykliny. Mechanismus tohoto účinku nebyl vyjasněn.

Léčba

Ženy s krátkodobou léčbou některým přípravkem z výše uvedených skupin léků nebo jednotlivými léčivými látkami (léčivé látky indukující jaterní enzymy) vedle rifampicinu by měly přechodně používat navíc k COC ještě bariérovou metodu kontracepce po dobu léčby a ještě následujících 7 dní po jejím ukončení.

Ženy užívající rifampicin by měly k COC používat navíc bariérovou metodu antikoncepce po dobu léčby přípravkem a ještě následujících 28 dnů po jejím ukončení.

Ženám, které dlouhodobě užívají léčivé látky indukující jaterní enzymy, se doporučuje jiná spolehlivá, nehormonální metoda kontracepce.

Ženy, které užívají antibiotika (vedle rifampicinu, viz výše) by měly používat ještě bariérovou metodu ještě 7 dnů po ukončení léčby.

Pokud léčba zasáhne i do období po využívání všech účinných tablet COC ze stávajícího balení, placebové tablety je nutno vyřadit a začít ihned užívat další balení COC.

Hlavní metabolity drospirenonu v lidské plazmě jsou vytvářeny bez zapojení systému cytochromu P450. Je proto nepravděpodobné, že by inhibitory tohoto enzymového systému ovlivňovaly metabolismus drospirenonu.

- Vliv přípravku VELMARI na jiné léčivé přípravky

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

Na základě in vitro inhibičních studií a na studiích interakcí in vivo na dobrovolnicích, které užívaly omeprazol, simvastatin a midazolam jako substrát, se ukázalo, že interakce drospirenonu v dávce 3 mg metabolismem jiných léčivých látek je nepravděpodobná.

- Jiné interakce

U pacientek bez renální nedostatečnosti současné užívání drospirenonu a inhibitorů ACE nebo nesteroidních protizánětlivých léků (NSAID) nemělo významný vliv na hladinu sérového draslíku. Současné užívání přípravku VELMARI s antagonisty aldosteronu nebo s draslík šetřícími diuretiky však nebylo ověřováno. Při uvedené kombinaci léků má být provedeno vyšetření sérového draslíku během prvního léčebného cyklu. 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. transkortinu (CBG) a lipid/lipoproteinové frakce, parametrů sacharidového metabolismu, koagulace a fibrinolýzy. Změny obvykle zůstávají v normálním rozsahu laboratorních referenčních hodnot. Drospirenon způsobuje zvýšení plasmatické aktivity reninu a plasmatického aldosteronu svoji mírnou antimineralokortikoidní aktivitou.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Přípravek VELMARI není indikován během těhotenství.

Pokud během užívání přípravku VELMARI 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 časném 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 VELMARI v těhotenství jsou příliš omezené, než aby bylo možno udělat závěry o jeho negativním vlivu na těhotenství, zdraví plodu nebo novorozence. Doposud nejsou k dispozici žádné relevantní epidemiologické údaje.

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

Kojení

Kombinovaná perorální kontraceptiva mohou snížit množství mateřského mléka a změnit jeho složení. Užívání perorální antikoncepce tedy obecně nelze doporučit, dokud kojící matka dítě zcela nepřevedla na umělou stravu. Malé množství kontracepčních steroidů a /nebo jejich metabolitů může být při jejich užívání vylučováno do mléka. Tato množství mohou mít vliv na dítě.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit a používat stroje nebyly provedeny. Žádné účinky na schopnost řídit vozidlo nebo obsluhovat stroje nebyly u uživatelůk COC pozorovány.

4.8 Nežádoucí účinky

Během užívání přípravku VELMARI byly hlášeny následující nežádoucí účinky:

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

Nežádoucí reakce spojené s užíváním přípravku VELMARI jako perorální antikoncepce nebo k léčbě mírné acne vulgaris podle tříd orgánových systémů a terminologie MedDRA.

Třída orgánových systémů (verze MedDRA 9.1)	Časté (≥1/100 až < 1/10)	Méně časté (≥1/1000 až >1/100)	Vzácné (≥1/10 000 až > 1/1000)	Neznámé (z dostupných dat je nelze odhadnout)
Infekční a parazitární onemocnění			kandidóza	
Poruchy krve a lymfatického systému			anémie trombocytémie	
Poruchy imunitního systému			alergická reakce	hypersenzitivita
Endokrinní poruchy			endokrinní porucha	
Poruchy metabolismu a výživy			zvýšená chuť k jídlu anorexie hyperkalémie hyponatrémie	
Psychiatrické poruchy	psychická labilita	deprese nervozita somnolence	anorgasmus nеспavost	
Poruchy nervového systému	bolesti hlavy	závratě parestézie	Vertigo třes	
Oční poruchy			zánět spojivek suché oči další oční poruchy	
Srdeční poruchy			tachykardie	
Cévní poruchy		migréna křečové žíly hypertenze	flebitida jiná porucha cév epistaxe synkopa žilní tromboembolismus (VTE) arteriální	

			tromboembolismus (ATE)	
Gastrointestinální poruchy	nauzea	bolesti břicha zvracení dyspepsie flatulence gastritida průjem	zvětšené břicho gastrointestinální poruchy plynatost hitátová hernie orální kandidóza zácpa pocit sucha v ústech	
Poruchy jater a žlučových cest			bolesti žlučníku cholecystitida	
Poruchy kůže a podkoží		akné svědění vyrážka	chloazma ekzém alopecie akneiformní dermatitis suchá kůže nodózní erytém hypertrichóza kožní poruchy kožní strie kontaktní dermatitida fotosenzitivní dermatitida kožní uzlíky	erytém multiform
Poruchy pohybového systému a pojivové tkáně		bolest v zádech bolest v končetinách svalové křeče		
Poruchy reprodukčního systému a choroby prsů	bolest na prsou metroragie* amenorea	vaginální kandidóza pánevní bolesti zvětšení prsů fibrocystické onemocnění prsu nediagnostikované děložní a vaginální krvácení* výtok z genitálií návaly horka vaginítida poruchy menstruace dysmenorea hypomenorea menoragie suchost pochvy suspektní nález ve	dyspareunie vulvovaginitida krvácení po pohlavním styku krvácení při vysazení léku cysta v prsu hyperplazie prsu novotvary prsu cervikální polyp atrofie endometria ovariální cysty zvětšení dělohy	

		stěru Pap snížení libida		
Celkové a jinde nezařazené poruchy a lokální reakce po podání		tělesná slabost zvýšené pocení edém (celkový edém, periferní edém, edém obličeje)	malátnost	
Abnormální klinické a laboratorní nálezy nezařazené jinde		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 byly hlášeny u žen užívajících COC, které jsou podrobněji uvedeny v bodě 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití:

- hypertenze;
- tumory jater;
- Výskyt nebo zhoršování stavů, kde spojitost s COC není jasná: Crohnova choroba, ulcerózní kolitida, epilepsie, děložní myom, porfyrie, systémový lupus erythematosus, herpes gestationis, Sydenhamova chorea, hemolyticko-uremický syndrom, cholestatická žloutenka;
- chloazma;
- 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 estrogeny indukovat nebo exacerbovat symptomy angioedému.

U uživatelky perorální antikoncepce je lehce zvýšena frekvence rakoviny prsu. Protože rakovina prsu je vzácná u žen pod 40 let věku, počet případů navíc je malý ve vztahu k celkovému riziku rakoviny prsu.

Kauzální vztah ke kombinovaným perorálním kontraceptivům není znám. Další informace viz body 4.3 a 4.4.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

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

4.9 Předávkování

S předávkováním přípravkem VELMARI nejsou dosud žádné zkušenosti. Na základě zkušeností s ostatními perorálními kombinovanými kontraceptivy by se v tomto případě mohly vyskytnout tyto příznaky: nevolnost, zvracení a u mladých dívek slabé vaginální krvácení. Antidotum neexistuje a další léčba by měla být symptomatická.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina (ATC): Progestogeny a estrogeny, fixní kombinace.

ATC kód: G03AA12

Pearl Index for method failure: 0.41 (upper two-sided 95 % confidence limit: 0.85).

Overall Pearl Index (method failure + patient failure): 0.80 (upper two-sided 95% confidence limit: 1.30).

Antikoncepční účinek přípravku VELMARI je založen na spolupůsobení různých faktorů. Nejdůležitějším z nich je inhibice ovulace a změny endometria.

VELMARI je kombinované perorální kontraceptivum obsahující ethinylestradiol a gestagen drospirenon.

V terapeutických dávkách má drospirenon také antiandrogenní a mírné antimineralkortikoidní vlastnosti. Nemá estrogenní, glukokortikoidní ani antiglukokortikoidní aktivitu. Tím má drospirenon farmakologický profil výrazně podobný přirozenému hormonu progesteronu.

Z klinických studií vyplynulo, že slabé antimineralkortikoidní vlastnosti přípravku VELMARI mají za následek jeho mírný antimineralkortikoidní účinek.

Přípravek VELMARI byl jako terapie mírné formy akné u žen hodnocen ve dvou multicentrických, dvojitě slepých, randomizovaných a placebem kontrolovaných studiích. Po šesti měsících léčby ve srovnání s placebem přípravek VELMARI přinesl klinicky a statisticky významné snížení výskytu zánětlivých lézí 15,6% (49,3 % vs. 33,7 %), u nezápětlivých lézí 18,5% (40,6 % vs. 22,1 %), a lézí celkem 16,5% (44,6 % vs. 28,1 %), jakož i vyšší procento pacientek s hodnocením „čistá“ nebo „téměř čistá“ na stupnici ISGA 11,8% (18,6 % vs. 6,8 %).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Drospirenon

Absorpce

Perorálně podaný drospirenon je rychle a téměř úplně absorbován. Maximální koncentrace 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 účinné 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 z velké části metabolizován. Nejdůležitějšími metabolity v plazmě jsou kyselá forma drospirenonu vzniklá otevřením laktonového kruhu a 4,5-dihydrodrospirenon-3-sulfát, oba vznikají bez účasti systému P450. Drospirenon je z malé části metabolizován cytochromem P450 3A4 a in vitro prokázal schopnost inhibovat tento enzym a dále cytochrom P450 1A1, cytochrom P450 2C9 a cytochrom P450 2C19.

Eliminace

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

Rovnovážný 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

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 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 po jednorázovém podání pozorován asi 50 % pokles perorální clearance 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. Dokonce ani za přítomnosti diabetes a konkomitantní léčby spironolaktonem (dvou faktorů, které predisponují pacienta k hyperkalémii), 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) byl drospirenon dobře tolerován.

Etnické skupiny

Nebyly pozorovány žádné klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice drospirenonu nebo ethinylestradiolu mezi bílými ženami a Japonkami.

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. Distribuční objem byl stanoven na cca 5 l/kg.

Biotransformace

Ethinylestradiol podléhá presystémové konjugaci ve stěně tenkého střeva a 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 kolem 5 ml/min/kg.

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 drospirenonu v dávkách vyšších, než jaké jsou přijímány v přípravku VELMARI, byly pozorovány účinky na diferenciaci pohlaví u plodů potkanů, ale nikoliv u plodů opic.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Potahované tablety (růžové) s léčivou látkou:

- **Jádro tablety**
 - monohydrát laktosy

- předbobtnalý kukuřičný škrob
- povidon K-30 (E1201)
- sodná sůl kroskaramelosy
- polysorbát 80
- magnesium-stearát (E572)
- **Potahová vrstva tablet:**
 - polyvinylalkohol
 - oxid titaničitý (E171)
 - makrogol 3350
 - mastek
 - žlutý oxid železitý (E172)
 - červený oxid železitý (E172)
 - černý oxid železitý (E172)

Placebo potahované tablety (bílé)

- **Jádro tablety:**
 - laktosa
 - povidon K-30 (E1201)
 - magnesium- stearát (E572)
- **Potahová vrstva tablet:**
 - polyvinylalkohol
 - oxid titaničitý (E171)
 - makrogol 3350
 - mastek

6.2 Incompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Čirý až lehce neprůhledný PVC/PVdC-Al blistr. Každý blistr obsahuje 24 růžových aktivních potahovaných tablet a 4 bílé placebo potahované tablety.

Velikost balení:

1 x 28 potahovaných tablet

3 x 28 potahovaných tablet

6 x 28 potahovaných tablet

13 x 28 potahovaných tablet

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Exeltis Magyarország Kft.
Fő u. 14-18. 2. Em.
H-1011 Budapešť
Maďarsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO (A)

17/613/12-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

31.10.2012

10. DATUM REVIZE TEXTU

25.2.2015