

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

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

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Růžové tablety (aktivní tablety):

Jedna růžová potahovaná tableta obsahuje levonorgestrelum 0,10 mg a ethinylestradiolum 0,02 mg.

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna tableta obsahuje 89,38 mg laktózy.

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

Bílé tablety (tablety placebo):

Tableta neobsahuje žádné léčivé látky.

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna tableta obsahuje 89,50 mg laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

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

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

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Perorální antikoncepce.

4.2 Dávkování a způsob podání

Způsob podání: perorální podání

Jak užívat přípravek Asumate

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

Jak začít užívat přípravek Asumate

Nepředcházelo-li užívání hormonální antikoncepce (v předchozím měsíci)

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

Přechod z jiného kombinovaného hormonálního kontraceptiva (kombinovaného perorálního kontraceptiva (COC), vaginálního kroužku, transdermálních náplastí)

Žena by měla zahájit užívání přípravku Asumate nejlépe hned následující den po užití poslední aktivní tablety (poslední tableta obsahující léčivou látku) předchozího COC, nejpozději však v den následující po obvyklém intervalu bez užívání tablet nebo placebo tablet předchozího COC. V případě, že žena používala vaginální kroužek nebo transdermální náplast, má se přípravek Asumate začít užívat nejlépe v den jejich odstranění, nejpozději však v den, kdy měla nastat jejich následná aplikace.

Přechod z antikoncepční metody obsahující pouze progestagen (minipilulka obsahující jen progesteron, injekce, implantát) nebo z nitroděložního systému uvolňujícího progestagen (IUS)

Žena může být převedena z minipilulky kdykoliv, změna může být provedena kterýkoliv den (převod z implantátu nebo z IUS musí být proveden v den jeho vyjmutí, z injekcí v den, kdy by měla být aplikována další injekce), ale ve všech těchto případech je třeba doporučit použít navíc po dobu prvních 7 dnů užívání tablet doplňkovou bariérovou metodu antikoncepce.

Užívání po potratu v prvním trimestru

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

Užívání po porodu nebo po potratu ve druhém trimestru

Užívání se zahajuje mezi 21. až 28. dnem po porodu nebo po potratu ve druhém trimestru. Pokud žena zahájí užívání později, je třeba doporučit, aby použila navíc doplňkovou bariérovou metodu antikoncepce 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. Fertilita, těhotenství a kojení.

Postup při vynechání tablet

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

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

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

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

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

Den 1-7

Uživatelka musí užít poslední vynechanou tabletu okamžitě, jakmile si chybu uvědomí, i kdyby to znamenalo užití dvou tablet současně. Poté pokračuje v užívání tablet v obvyklou dobu. Navíc je třeba používat v následujících 7 dnech bariérovou metodu antikoncepce jako např. kondom. Pokud

došlo v předchozích 7 dnech k pohlavnímu styku, je třeba uvážit možnost otěhotnění. Čím více tablet bylo vynecháno a čím blíže byly tyto tablety k pravidelnému intervalu bez užívání, tím větší je riziko otěhotnění.

Den 8-14

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

Den 15-21

Vzhledem k nadcházejícímu intervalu užívání placebo tablet je velké nebezpečí snížení spolehlivosti antikoncepce. Přesto však upravením schématu užívání lze předejít snížení antikoncepční ochrany. Bude-li se pacientka řídit některým z následujících dvou možných postupů, není třeba používat další antikoncepční opatření za předpokladu, že po dobu 7 dnů předcházejících vynechání první tablety užila všechny tablety správně. Není-li tomu tak, 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. 7 tablet placebo z poslední řady uživatelka zlikviduje. Pak okamžitě zahájí užívání z následujícího blistru. Krvácení z vysazení se pravděpodobně dostaví až po využívání druhého blistru, ale během užívání tablet může dojít ke špinění nebo krvácení z průniku.

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

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

Postup v případě gastrointestinálních obtíží

V případě závažnějších gastrointestinálních obtíží (zvracení, průjem) nemusí dojít k úplnému vstřebání účinných látek a je nutné používat další antikoncepční metody. Dojde-li během 3 - 4 hodin po užití aktivní tablety ke zvracení nebo závažnému průjmu, je třeba co nejdříve užít novou (náhradní) tabletu. Nová tableta se má, pokud možno, užít do 12 hodin od obvyklé doby užívání. Pokud uplynulo více než 12 hodin, lze aplikovat postup při vynechání tablety uvedený v bodě 4.2 „Postup při vynechání tablet“. Jestliže žena nechce měnit svůj normální harmonogram užívání tablet, musí si vzít tabletu(y) navíc z dalšího blistrového balení.

Jak oddálit krvácení

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

Přeje-li si žena přesunout periodu na jiný den v týdnu, než na který vychází ve stávajícím schématu užívání, lze jí doporučit, aby zkrátila nastávající interval užívání placebo tablet o tolik dnů, o kolik si přeje. Čím kratší bude interval užívání placebo tablet, tím větší je riziko, že nedojde ke krvácení z vysazení, ale že bude docházet během užívání z následujícího blistru ke krvácení z průniku a špinění (podobně jako při oddálení periody).

4.3 Kontraindikace

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

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

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

- Pankreatitida nebo její výskyt v anamnéze, byla-li spojena se závažnou hypertriglyceridemií
- Přítomnost nebo anamnéza závažného onemocnění jater až do navrácení jaterních funkcí k normálu
- Jaterní karcinomy nyní nebo v anamnéze (benigní nebo maligní)
- Přítomnost pohlavními steroidy ovlivnitelných malignit (např. pohlavních orgánů nebo prsů) nebo podezření na ně,
- Vaginální krvácení s nediagnostikovanou příčinou,
- Migréna s fokálními neurologickými symptomy v anamnéze
- Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Upozornění

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

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

Asumate obsahuje azo barviva hlinitý lak červeně allura AC (E129) a hlinitý lak indigokarmínu (E132), které mohou způsobit alergické reakce.

Poruchy oběhového systému

Přítomnost jednoho závažného rizikového faktoru nebo několika rizikových faktorů pro venózní nebo arteriální onemocnění může také představovat kontraindikaci. V úvahu se také má vzít možnost antikoagulační léčby. Uživatelky COC také mají být informovány o nutnosti kontaktovat lékaře v případě zjištění možných příznaků trombózy. V případě zjištění trombózy nebo podezření na ni, musí být užívání COC přerušeno. Musí být zajištěna adekvátní alternativní kontracepce vzhledem k teratogenicitě antikoagulační terapie (kumariny).

Je nutné zvážit zvýšené riziko tromboembolie v puerperiu (viz bod 4.6 „Fertilita, těhotenství a kojení“).

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. Rozhodnutí používat přípravek Asumate, má být učiněno pouze po diskusi se ženou, aby se zajistilo, že rozumí riziku VTE u přípravku Asumate, rozumí, jak její současné rizikové faktory toto riziko ovlivňují a že riziko VTE je nejvyšší v prvním roce užívání léku. Existují také některé důkazy, že riziko je zvýšené, když je CHC opětovně zahájena po pauze v užívání trvající 4 týdny nebo déle.**

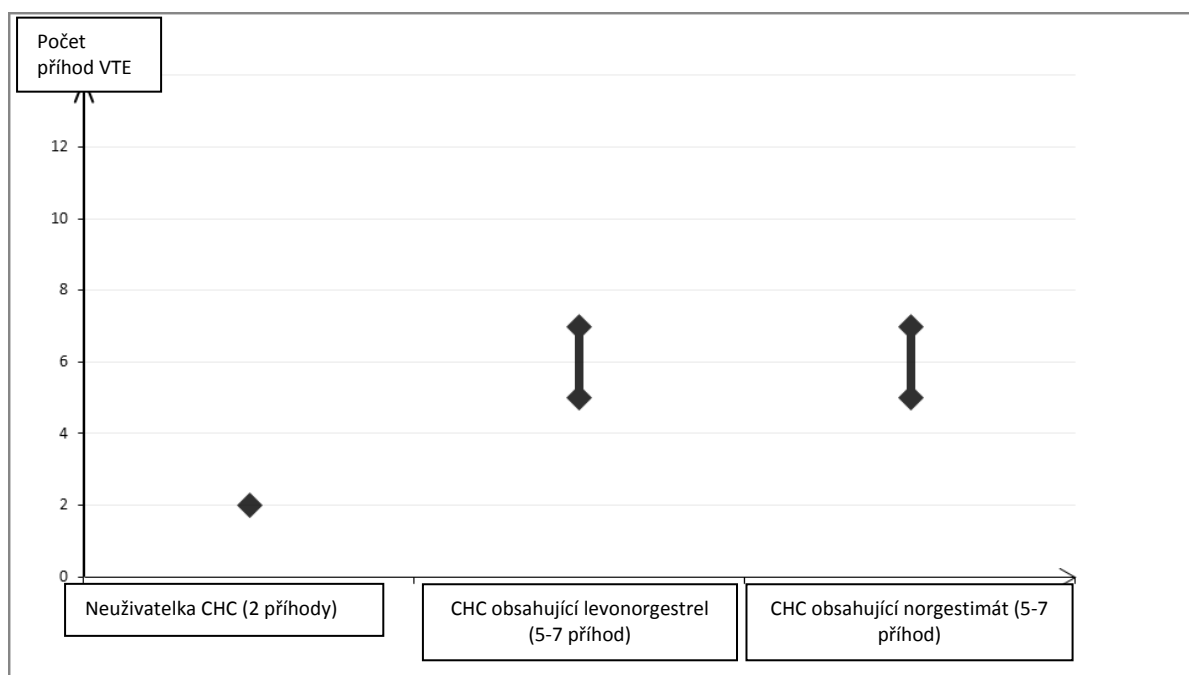
U žen, které neužívají CHC a nejsou těhotné, se asi u 2 z 10 000 vyvine VTE v průběhu jednoho roku. U každé jednotlivé ženy však může být riziko daleko vyšší v závislosti na jejích základních rizikových faktorech (viz níže).

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

Tento počet VTE za rok je menší než počet očekávaný u žen během těhotenství nebo po porodu.

VTE může být fatální v 1-2 % případů.

Počet příhod VTE na 10 000 žen za rok



¹ Střední bod rozmezí 5-7 na 10 000 WY (žen-roků) na základě relativního rizika pro CHC obsahující levonorgestrel oproti jejímu nepoužívání přibližně 2,3 až 3,6

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

Tabulka: Rizikové faktory VTE

Rizikový faktor	Poznámka
Obezita (index tělesné hmotnosti nad 30 kg/m ²)	Při zvýšení BMI se významně zvyšuje riziko. Zvláště důležité je zvážit, zda jsou také přítomny další rizikové faktory.
Prodloužená imobilizace, velký chirurgický zákrok, jakýkoli chirurgický zákrok na nohách a pánvi, neurochirurgický zákrok nebo větší trauma.	V těchto situacích je doporučeno ukončit používání užívání náplasti/tablety/kroužku (v případě plánovaného chirurgického výkonu minimálně 4 týdny předem) a nezahajovat užívání/používání do dvou týdnů po kompletní remobilizaci. Má se použít další antikoncepční metoda pro zabránění nechtěnému těhotenství.
Poznámka: dočasná imobilizace, včetně cestování letadlem > 4 hodiny může být také rizikovým faktorem VTE, zvláště u žen s dalšími rizikovými faktory	Antitrombotická léčba má být zvážena, pokud přípravek Asumate nebyl předem

	vysazen.
Pozitivní rodinná anamnéza (žilní tromboembolismus kdykoli u sourozence nebo rodiče, zvláště v relativně nízkém věku např. do 50 let věku).	Pokud je suspektní hereditární predispozice, má být žena před rozhodnutím o používání jakékoli CHC odeslána k odborníkovi na konzultaci
Další onemocnění související s VTE	Zhoubné onemocnění, systémový lupus erytematodes, hemolyticko-uremický syndrom, chronické zánětlivé onemocnění střev (Crohnova choroba nebo ulcerózní kolitida) a srpkovitá anémie
Vyšší věk	Zvláště nad 35 let

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

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

Příznaky VTE (hluboká žilní trombóza a plicní embolie)

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

Příznaky hluboké žilní trombózy (DVT) mohou zahrnovat:

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

Příznaky plicní embolie (PE) mohou zahrnovat:

- náhlý nástup nevysvětlitelné dušnosti nebo rychlého dýchání;
- náhlý kašel, který může být spojený s hemoptýzou;
- ostrou bolest na hrudi;
- těžké točení hlavy nebo závrať 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 uživatelék CHC se zvyšuje u žen s rizikovými faktory (viz tabulka). Přípravek Asumate je kontraindikován, pokud má žena jeden závažný rizikový faktor nebo více rizikových faktorů ATE, které pro ni představují riziko arteriální trombózy (viz bod 4.3). Pokud má žena více než jeden rizikový faktor, je možné, že zvýšení

rizika je vyšší než součet jednotlivých faktorů - v tomto případě má být zváženo její celkové riziko. Pokud je poměr přínosů a rizik považován za negativní, nemá být CHC předepisována (viz bod 4.3).

Tabulka: Rizikové faktory ATE

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

Příznaky ATE

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

Příznaky cévní mozkové příhody mohou zahrnovat:

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

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

Příznaky infarktu myokardu (IM) mohou zahrnovat:

- bolest, nepříjemný pocit, tlak, těžkost, pocit stlačení nebo plnosti na hrudi, v paži nebo pod hrudní kostí;
- nepříjemný pocit 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.

Tumory

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

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

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

V ojedinělých případech byly u uživatelk COC diagnostikovány benigní jaterní tumory a ještě vzácněji maligní jaterní tumory. Vzácně byly tyto tumory příčinou život ohrožujícího nitrobřišního krvácení. Objevily-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.

Jiná onemocnění

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

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

O zhoršení nebo prvním projevu následujících stavů se hovoří v souvislosti jak s těhotenstvím tak užíváním COC, ale důkaz souvislosti s užíváním COC není přesvědčivý: žloutenka a/nebo pruritus související s cholestázou, tvorba žlučových kamenů, porfyrie, systémový lupus erythematodes, hemolyticko-uremický syndrom, Sydenhamova chorea, herpes gestationis a ztráta sluchu způsobená otosklerózou, depresivní nálada.

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

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

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

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

Tento léčivý přípravek obsahuje laktózu. Pacientky se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, vrozeným deficitem laktázy nebo malabsorpcí glukózy-galaktózy nesmí tento léčivý přípravek užívat.

Lékařské vyšetření/konzultace

Před prvním zahájením nebo opětovným zahájením užívání přípravku Asumate má být získána kompletní anamnéza (včetně rodinné anamnézy) a musí být vyloučeno těhotenství. Má být změřen krevní tlak a má být provedeno tělesné vyšetření při zvážení kontraindikací (viz bod 4.3) a zvláštních upozornění (viz bod 4.4). Je důležité, aby byla žena upozorněna na informace o žilní a arteriální tromboze, včetně rizika přípravku Asumate v porovnání s dalšími typy CHC, na příznaky VTE a ATE, známé rizikové faktory a co má dělat v případě suspektní trombozy.

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

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

Snížená účinnost

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

Snížení kontroly cyklu

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

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

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

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

Účinky jiných léčivých přípravků na přípravek Asumate

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

Postup

Enzymová indukce může být pozorována již po několika dnech léčby. Maximální enzymová indukce je obvykle pozorována během několika týdnů. Po přerušení léčby může enzymová indukce přetrvávat po dobu přibližně 4 týdnů.

Krátkodobá léčba

Ženy léčené léčivými látkami indukujícími enzymy mají dočasně používat navíc k COC bariérovou metodu kontracepce nebo jiný způsob kontracepce. Po celou dobu léčby souběžně podávaným přípravkem a následujících 28 dnů po ukončení léčby musí být používána bariérová metoda kontracepce. Pokud léčba zasáhne do období ukončení užívání aktivních tablet COC ze stávajícího blistru, placebo tablety musí být vyřazeny a ihned má být zahájeno užívání dalšího blistru COC.

Dlouhodobá léčba

Pokud je žena na dlouhodobé léčbě léčivými látkami indukujícími enzymy, doporučuje se používat jinou spolehlivou nehormonální metodu kontracepce.

V literatuře byly uvedeny tyto nežádoucí účinky:

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

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

Látky s variabilními účinky na clearance COC

Při současném užívání s COC, mnoho kombinací inhibitorů HIV proteázy a nenukleosidových inhibitorů reverzní transkriptázy, včetně kombinací s HCV inhibitory může zvyšovat nebo snižovat plazmatické koncentrace estrogenu nebo progesteronu. V některých případech může být účinek těchto změn klinicky významný.

Proto je třeba prostudovat informace o přípravku k souběžné léčbě HIV/HCV, aby byly identifikovány potenciální lékové interakce a příslušná doporučení. V případě jakýchkoliv pochybností mají navíc ženy léčené inhibitory proteázy nebo nenukleosidovými inhibitory reverzní transkriptázy používat bariérovou metodu kontracepce.

Látky snižující clearance COC (enzymové induktory):

Klinická relevance potenciální interakce s enzymovými induktory zůstává neznámá.

Současné podávání silných inhibitorů CYP3A4 může vést ke zvýšení plazmatické koncentrace estrogenu nebo progesteronu, nebo obou.

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

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

Účinky přípravku Asumate na další léčivé přípravky

Perorální kontraceptiva mohou ovlivnit metabolismus jiných účinných látek. Tudiž mohou být buď zvýšeny (např. cyklosporin) nebo sníženy (např. lamotrigin) jejich plasmatické a tkáňové koncentrace. Klinická data naznačují, že ethinylestradiol inhibuje clearance substrátů CYP1A2 vedoucí k mírnému (např. theofylin) nebo střednímu (např. tizanidin) zvýšení jejich plasmatické koncentrace.

Laboratorní vyšetření

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Asumate není indikován během těhotenství.

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

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

Kojení

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

4.7. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

U uživatelů COC nebyly pozorovány žádné účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8. Nežádoucí účinky

Nejčastějším nežádoucím účinkem je bolest hlavy (u 17 – 24% uživatelů přípravku Asumate).

Během užívání kombinovaných perorálních kontraceptiv obsahujících ethinylestradiol/levonorgestrel byly hlášeny následující nežádoucí účinky:

Třída orgánových systémů	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$)	Vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$)
Poruchy oka			Intolerance kontaktních čoček
Gastrointestinální poruchy	Nauzea, bolesti břicha	Zvracení, průjem	
Poruchy imunitního systému			Hypersenzitivita

Vyšetření	Zvýšení hmotnosti		Snížení hmotnosti
Poruchy metabolismu a výživy		Retence tekutin	
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy	Migréna	
Psychiatrické poruchy	Depresivní nálada, změny nálady	Snížení libida	Zvýšení libida
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Bolest prsů, napětí prsů	Zvětšení prsů	Vaginální výtok, sekrece z prsů
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Vyrážka, kopřivka	Erythema nodosum, erythema multiforme
Cévní poruchy			Arteriální tromboembolismus (ATE), Žilní tromboembolismus (VTE)

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 uvedeny v bodu 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití:

- venózní tromboembolické poruchy
- arteriální tromboembolické poruchy
- hypertenze
- jaterní karcinomy
- Crohnova choroba, ulcerózní kolitida, epilepsie, migréna, endometrióza, děložní myomy, porfyrie, systémový lupus erythematosus, herpes gestationis, Sydenhamova chorea, hemolytický uremický syndrom, cholestatická žloutenka.

U uživatelů perorálních kontraceptiv mírně stoupla frekvence diagnózy karcinomu prsu. Vzhledem k tomu, že karcinom prsu je vzácný u žen mladších 40 let, zvýšený počet případů je malý vzhledem k celkovému riziku onemocnění karcinomem prsu. Další informace naleznete v bodech 4.3 Kontraindikace a 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití.

Interakce

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

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

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48
100 41 Praha 10

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

4.9 Předávkování

Nebyly hlášeny žádné závažné nežádoucí účinky z předávkování. Příznaky způsobené předávkováním perorální antikoncepcí mohou zahrnovat nauzeu, zvracení, a u mladých dívek se může objevit slabé vaginální krvácení. Neexistuje specifické antidotum a další léčení, je-li nezbytné, se řídí příznaky.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: progestageny a estrogeny, fixní kombinace

ATC kód: G03AA07

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

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Ethinylestradiol

Absorpce

Perorálně podaný ethinylestradiol je rychle a kompletně absorbován. Nejvyšší sérové koncentrace okolo 50 pg/ml je dosaženo během 1 – 2 hodin po podání tablety přípravku Asumate. Během absorpce a během prvního průchodu játry je ethinylestradiol extenzivně metabolizován, což má za následek průměrnou perorální biologickou dostupnost přibližně 45% (velká interindividuální variabilita 20-65%).

Distribuce

Ethinylestradiol je vysoce (zhruba 98%), ale nespecificky vázán na sérový albumin a indukuje vzestup sérové koncentrace SHBG. Absolutní distribuční objem ethinylestradiolu je 2,8-8,6 l/kg.

Biotransformace

Ethinylestradiol podléhá presystémové konjugaci jak ve stěně tenkého střeva, tak v játrech. Ethinylestradiol je primárně metabolizován aromatickou hydroxylací, vzniká však velké množství různých hydroxylovaných a methylovaných metabolitů, které jsou přítomny jako volné metabolity nebo konjugované s kyselinou glukuronovou a sírovou. Metabolická clearance je 2,3-7 ml/min/kg.

Eliminace

Hladiny ethinylestradiolu klesají ve dvou dispozičních fázích charakterizované poločasy okolo 1 hodiny a zhruba 10-20 hodin. Nezměněný ethinylestradiol není vylučován. Jeho metabolity jsou vylučovány močí a žlučí v poměru 4 : 6. Poločas exkrece metabolitů je asi 1 den.

Rovnovážný stav

Po opakovaném denním podávání tablet přípravku Asumate stoupá koncentrace ethinylestradiolu zhruba dvojnásobně. Vzhledem k variabilnímu poločasu závěrečné dispoziční fáze a vzhledem k denní aplikaci, rovnovážného stavu ethinylestradiolu v séru je dosaženo asi za týden.

Levonorgestrel

Absorpce

Levonorgestrel je rychle a kompletně absorbován. Maximální sérové hladiny přibližně 2,3 ng/ml je dosaženo zhruba za 1,3 hodiny po požití jednotlivé dávky přípravku Asumate. Levonorgestrel je téměř 100% biologicky dostupný.

Distribuce

Levonorgestrel je vázán na sérový albumin a na sex hormone binding globulin (SHBG). Pouze 1,1 % celkové sérové hladiny látky je přítomna ve formě volného steroidu, 65% je specificky vázáno na SHBG a okolo 35% nespecificky na albumin. Ethinylestradiolem zapříčiněné zvýšení koncentrace SHBG ovlivňuje relativní distribuci levonorgestrelu do různých proteinových frakcí. Po indukci vázání proteinu SHBG-vázaná frakce stoupá, zatímco albumin-vázaná frakce klesá. Zdánlivý distribuční objem levonorgestrelu po jednotlivé dávce je 129.

Biotransformace

Levonorgestrel je kompletně metabolizován obvyklou cestou metabolismu steroidů. Rychlost metabolické clearance ze séra je asi 1,0 ml/min/kg.

Eliminace

Hladina levonorgestrelu klesá ve dvou fázích. Závěrečná fáze je charakterizována poločasem přibližně 25 hodin. Levonorgestrel je před vyloučením metabolizován. Metabolity levonorgestrelu jsou vylučovány močí a žlučí v poměru přibližně 1 : 1. Poločas exkrece metabolitů je asi 1 den.

Rovnovážný stav

Po opakovaném denním podávání přípravku Asumate koncentrace levonorgestrelu stoupá zhruba třikrát, rovnovážného stavu je dosaženo ve druhé polovině léčebného cyklu. Farmakokinetika levonorgestrelu je ovlivněna hladinou SHBG v plasmě, která se zvyšuje asi 15-1,6 krát po perorální dávce perorální kontracepce obsahující estradiol. Tento efekt vede ke snížení clearance a distribučního objemu v rovnovážném stavu (na 0,7 ml/min/kg a zhruba 100 l).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Preklinická data (založená na studiích toxicity, genotoxicity, karcinogenního potenciálu a reprodukční toxicity) neodhalila žádná zvláštní rizika než ta, která mohou být vysvětlena známým hormonálním profilem ethinylestradiolu a levonorgestrelu.

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Aktivní tablety (růžové tablety)

Laktóza

Povidon K30 (E1201)

Magnesium-stearát (E572)

Potahová soustava Opadry II růžová:

Polyvinyl alkohol

Mastek (E553b)

Oxid titaničitý (E171)

Makrogol 3350

Hlinitý lak červeně allura AC (E129)

Lecithin (E322)

Červený oxid železitý (E172)

Hlinitý lak indigokarmínu (E132)

Placebo tablety (bílé tablety)

Laktóza

Povidon K30 (E1201)

Magnesium-stearát (E572)

Potahová soustava Opadry II bílá:

Polyvinyl alkohol

Mastek (E553b)

Oxid titaničitý (E171)

Makrogol 3350

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Al/PVC/PVDC /Al blistr

Velikost balení:

1x 21+7 potahovaných tablet (21 aktivních růžových tablet plus 7 bílých tablet placeba)

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

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRACNÍ ČÍSLO

17/014/15-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

25. 2. 2015/ 15. 8. 2017

10. DATUM REVIZE TEXTU

20. 12. 2017