

## **SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

### **1. NÁZEV PŘÍPRAVKU**

Bellvalyn 0,15 mg/0,02 mg potahované tablety

### **2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ**

#### **21 bílých potahovaných tablet (aktivní tablety)**

Jedna potahovaná tableta obsahuje 150 mikrogramů desogestrelu a 20 mikrogramů ethinylestradiolu.

Pomocné látky se známým účinkem: Jedna potahovaná tableta obsahuje 52,16 mg laktózy (ve formě monohydrátu) a čišťený sójový olej (max. 0,026 mg).

#### **7 zelených placebo (neaktivních) potahovaných tablet:**

Tato tableta neobsahuje léčivé látky.

Pomocná látka se známým účinkem: Jedna potahovaná tableta obsahuje 52,72 mg laktózy (ve formě monohydrátu).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### **3. LÉKOVÁ FORMA**

Potahované tablety.

Aktivní tablety: Bílé, kulaté potahované tablety o průměru přibližně 5 mm. Na jedné straně jsou označeny „C“ a na druhé straně „5“.

Placebo tablety: Zelené kulaté potahované tablety o průměru přibližně 5 mm.

### **4. KLINICKÉ ÚDAJE**

#### **4.1 Terapeutické indikace**

Perorální antikoncepce.

Rozhodnutí předepsat přípravek Bellvalyn by mělo být provedeno po zvážení jednotlivých současných rizikových faktorů ženy, zvláště rizikových faktorů pro žilní tromboembolismus (VTE), a toho, jaké je riziko VTE (naleznete v bodě 4.3 a 4.4.).

#### **4.2 Dávkování a způsob podání**

##### **Dávkování**

Tablety se musí užívat v pořadí vyznačeném na balení, každý den v přibližně stejnou dobu. Zapíjejí se podle potřeby tekutinou. Užívání tablet je nepřetržité. Jedna tableta se užívá denně po 28 následujících dnů. Každé

následující balení začíná dnem po poslední tabletě předcházejícího balení. Krvácení z vysazení většinou začne 2.-3. den po zahájení placebo tablet (poslední řada) a nemusí skončit před zahájením užívání dalšího blistru.

### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost desogestrelu a ethinylestradiolu u mladistvých mladších 18 let nebyla zatím stanovena. Nejsou k dispozici žádné údaje.

### **Jak zahájit užívání přípravku Bellvalyn**

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

Užívání tablet má být zahájeno první den přirozeného cyklu ženy (tzn. první den jejího menstruačního krvácení). Užívání tablet je také možné zahájit v den 2 až 5, ale v tom případě se během prvního cyklu doporučuje souběžné použití bariérové metody po dobu prvních 7 dnů užívání tablet.

- Přechod z kombinovaného hormonálního kontraceptiva (kombinovaného orálního kontraceptiva (COC), vaginálního kroužku nebo transdermální náplasti):

Žena by měla začít užívat přípravek Bellvalyn nejlépe hned následující den po užití poslední aktivní tablety (poslední tablety, která obsahovala aktivní látku) předchozího kombinovaného orálního kontraceptiva (COC), nejpozději však v den následující po obvyklém intervalu bez tablet nebo užívání placebo-tablet předchozího kombinovaného orálního kontraceptiva (COC). V případě, že žena používala vaginální kroužek nebo transdermální náplast, měla by začít užívat přípravek Bellvalyn v den jejich odstranění, nejpozději však v den, kdy by měla být další aplikace provedena.

- Přechod z kontracepční metody obsahující pouze gestagen (minipilulka, injekce, implantát) nebo z intrauterinního systému uvolňujícího gestagen (IUS).

Z minipilulky může žena přejít na užívání přípravku Bellvalyn kdykoliv (z implantátu nebo z IUS v den jeho odstranění, z injekcí v den, kdy by měla být aplikována další injekce), ale ve všech těchto případech je třeba doporučit používat navíc během prvních 7 dnů prvního cyklu bariérovou metodu kontracepce.

- Užívání po potratu v prvním trimestru

Po potratu v prvním trimestru lze zahájit užívání ihned. V takovém případě nejsou nutná žádná další kontracepční opatření.

- Užívání po porodu nebo po potratu ve druhém trimestru

Ženám je třeba doporučit, aby zahájily užívání mezi 21. a 28. dnem po porodu nebo potratu ve druhém trimestru. Při pozdějším zahájení užívání se doporučuje používat navíc během prvních 7 dnů bariérovou metodu. Pokud však již předtím došlo k pohlavnímu styku, je třeba před vlastním zahájením užívání kombinovaného orálního kontraceptiva (COC) vyloučit těhotenství nebo počkat na první menstruační krvácení.

Doporučení pro kojící ženy viz bod 4.6.

### **Postup při vynechání tablety**

Vynechané pilulky z poslední řady blistru jsou placebo tablety, a tak na ně nemusíte brát ohled. Měly by však být vyřazeny, aby se zabránilo nezáměrnému prodloužení fáze placebo tablet.

Následující rada se týká pouze vynechaných účinných tablet (řady 1-3 blistru):

Pokud se užití kterékoliv tablety opozdí o **méně než 12 hodin**, není kontracepční ochrana narušena. Žena musí užít tabletu okamžitě, jakmile si vzpomene, a další tablety pak užívá v obvyklou dobu.

Je-li užití tablety opožděno o **více než 12 hodin**, kontracepční ochrana může být snížena. Při dalším postupu se lze řídit těmito dvěma základními pravidly:

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

V souladu s uvedenými pravidly lze v běžné praxi poskytnout tato doporučení:

- 1. týden

Žena musí užít poslední vynechanou tabletu okamžitě, jakmile si vzpomene, i kdyby to znamenalo užití dvou tablet najednou. Poté pokračuje v užívání tablet v obvyklou dobu. Navíc je třeba používat v následujících 7 dnech bariérovou metodu kontracepce, například 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 fázi placebo tablet, bez užívání, tím větší je riziko otěhotnění.

- 2. týden

Žena musí užít poslední vynechanou tabletu okamžitě, jakmile si vzpomene, i kdyby to znamenalo užití dvou tablet najednou. Poté pokračuje v užívání tablet v obvyklou dobu. Pokud užívala tablety pravidelně po dobu 7 dnů před prvním vynecháním tablety, další kontracepční opatření nejsou nutná. Není-li tomu tak, nebo vynechala-li žena více než 1 tabletu, je třeba doporučit zvláštní kontracepční opatření po dobu 7 dnů.

- 3. týden

Riziko snížené spolehlivosti je bezprostřední kvůli blížící se 7denní fázi s placebo tabletami. Nicméně upravením plánu užívání tablet je možné snížené antikoncepční ochraně i nadále zabránit. Bude-li se žena řídit některým z následujících dvou možných postupů, nemusí přijmout další kontracepční opatření za předpokladu, že po dobu 7 dnů předcházejících vynechání první tablety užila všechny tablety správně. Není-li tomu tak, měla by zvolit první z níže uvedených dvou možností a přijmout navíc další kontracepční opatření po dobu 7 dnů.

1. Poslední vynechanou tabletu má žena užít okamžitě, jakmile si vzpomene, i kdyby to znamenalo užití dvou tablet najednou. Potom pokračuje v užívání tablet v obvyklém čase, dokud nejsou aktivní tablety využívány. 7 tablet z poslední řady (placebo tablety) musí být vyřazeno. Ihned musí být zahájeno užívání tablet z dalšího blistru. Uživatelka asi nebude mít krvácení z vysazení do skončení užívání aktivních tablet druhého balení, ale může mít špinění nebo intermenstruační krvácení v dnech, kdy bere tablety

2. Ženě můžeme také doporučit, aby přestala brát aktivní tablety u aktuálního balení blistru. Pak by měla brát tablety z poslední řady (placebo tablety) po dobu až 7 dní, včetně dní, kdy tablety vynechala, a poté pokračovat s dalším blistrovým balením.

Pokud žena vynechala tablety a následně nemá žádné krvácení z vysazení ve fázi placebo tablet, měla by být zvážena možnost těhotenství.

### **Postup v případě gastrointestinálních potíží**

V případě závažných gastrointestinálních potíží (např. zvracení nebo průjem) může být absorpce účinných látek neúplná, a proto by měla být použita další kontracepční opatření. Pokud dojde ke zvracení během 3-4 hodin po podání aktivní tablety, měla by se co nejdříve vzít nová (náhradní) tableta. Nová tableta by měla být podaná do 12 hodin od obvyklé doby podání tablety, pokud je to možné. Pokud uplyne více než 12 hodin, použije se informace ohledně chybějících tablet uvedená v bodě 4.2. „Postup při vynechání tablety“. Nechce-li žena narušit obvyklé schéma užívání tablet, musí užít tabletu(y) z jiného blistru.

### **Jak posunout nebo oddálit menstruační krvácení**

K oddálení menstruačního krvácení by měla žena pokračovat s dalším blistrovým balením Bellvalyn bez brání placebo tablet z aktuálního balení. Toto prodloužení může být prováděno tak dlouho, jak si žena přeje, do konce aktivních tablet v druhém balení. Během tohoto oddálení se může objevit intermenstruační krvácení nebo špinění. V pravidelném užívání Bellvalyn se pak pokračuje po fázi placebo tablet.

Chce-li žena přesunout menstruaci na jiný den v týdnu, než je obvyklé při dodržování současného dávkovacího schématu, má možnost zkrátit blížící se fázi placebo tablet o libovolný počet dnů. Se zkrácováním tohoto období se zvyšuje riziko, že se u pacientky namísto krvácení z vysazení dostaví během užívání tablet z druhého balení krvácení z průniku nebo špinění (stejně jako při oddálení menstruace).

#### Způsob podání

Perorální podání.

### **4.3 Kontraindikace**

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

- Hypersenzitivita na léčivé látky, arašidy, sóju nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bod 6.1.
- Přítomnost nebo riziko žilního tromboembolismu (VTE)
  - o žilní tromboembolismus - současný žilní tromboembolismus (léčený pomocí antikoagulancií) nebo anamnéza VTE (např. hluboká žilní trombóza [DVT] nebo plicní embolie [PE]);
  - o 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;
  - o velký chirurgický zákrok s déletrvající imobilizací (viz bod 4.4);
  - o vysoké riziko žilního tromboembolismu v důsledku přítomnosti více rizikových faktorů (viz bod 4.4);
- Přítomnost nebo riziko arteriálního tromboembolismu (ATE)
  - o arteriální tromboembolismus - současný arteriální tromboembolismus, anamnéza arteriálního tromboembolismu (např. infarkt myokardu) nebo prodromální stav (např. angina pectoris);
  - o cerebrovaskulární onemocnění - současná cévní mozková příhoda, anamnéza cévní mozkové příhody nebo prodromálního stavu (např. tranzitorní ischemická ataka, TIA);
  - o známá hereditární nebo získaná predispozice k arteriálnímu tromboembolismu, jako je hyperhomocysteinémie a antifosfolipidové protilátky (antikardiolipinové protilátky, lupus antikoagulans);
  - o anamnéza migrény s fokálními neurologickými příznaky;
  - o vysoké riziko arteriálního tromboembolismu v důsledku vícečetných rizikových faktorů (viz bod 4.4) nebo přítomnost jednoho závažného rizikového faktoru, jako je:

- diabetes mellitus s cévními příznaky;
  - závažná hypertenze;
  - závažná dyslipoproteinémie.
- Pankreatitida nebo její přítomnost v anamnéze spojená se závažnou hypertriglyceridemií.
  - Závažné onemocnění jater probíhající nebo uvedené v anamnéze, pokud nedošlo k normalizaci jaterních funkcí.
  - Tumor jater aktuální nebo v anamnéze (benigní či maligní).
  - Znamé nebo suspektní maligní bujení ovlivněné pohlavními steroidy (např. pohlavních orgánů nebo prsů).
  - Hyperplazie endometria
  - Vaginální krvácení, jehož příčina nebyla objasněna.
  - Přípravek Bellvalyn je kontraindikován při současném užívání léčivých přípravků obsahujících ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir, léčivých přípravků obsahujících glekaprevir/pibrentasvir nebo sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (viz bod 4.5).

#### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

##### Upozornění

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

##### Oběhové 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 Bellvalyn 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 Bellvalyn, 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<sup>1</sup>, že z 10 000 žen, které používají CHC obsahující desogestrel, se u 9 až 12 žen vyvine VTE během jednoho roku; v porovnání s přibližně 6<sup>2</sup> případy u žen, které používají CHC obsahující levonorgestrel.

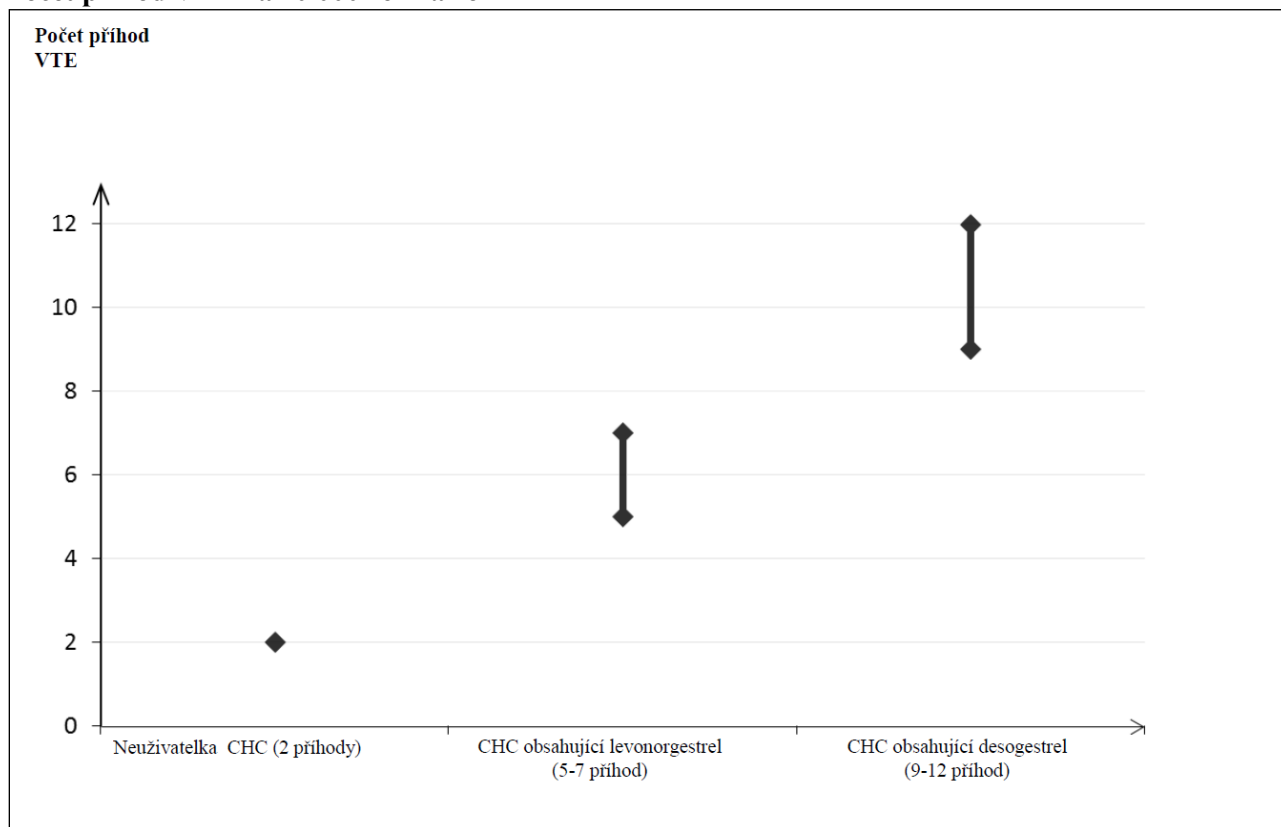
V obou případech je tento počet VTE za rok menší, než počet očekávaný u žen během těhotenství nebo po porodu.

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

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

VTE může být fatální v 1-2 % případů.

### Počet příhod VTE na 10 000 žen za rok



Extremně 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 Bellvalyn 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 <sup>2</sup> )	Při zvýšení BMI se významně zvyšuje riziko. Zvláště důležité je zvážit, zda jsou také přítomny další rizikové faktory.

<b>Rizikový faktor</b>	<b>Poznámka</b>
<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 &gt; 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/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.</p> <p>Antitrombotická léčba by měla být zvážena, pokud přípravek Bellvalyn 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 suspektní 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 anémie.</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 „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 pocíťována pouze vstojem nebo při chůzi;
- zvýšenou teplotu postižené nohy, zarudnutí nebo změnu barvy kůže nohy.

Příznaky plicní embolie (PE) mohou zahrnovat:

- náhlý nástup nevysvětlitelné dušnosti nebo rychlého dýchání;
- náhlý kašel, který může být spojený s hemoptýzou;
- ostrou bolest na hrudi;
- těžké točení hlavy nebo závrať;
- 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 namodralé 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 Bellvalyn 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**

<b>Rizikový faktor</b>	<b>Poznámka</b>
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 <sup>2</sup> )	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 erythematosus.

### **Příznaky ATE**

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

Příznaky cévní mozkové příhody mohou zahrnovat:

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



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

Příznaky infarktu myokardu (IM) mohou zahrnovat:

- bolest, nepříjemný pocit, tlak, těžkost, pocit stlačení nebo plnosti na hrudi, v paži nebo pod hrudní kostí;
- nepříjemný pocit vyzařující do zad, čelisti, hrdla, paže, žaludku;
- pocit plnosti, poruchu trávení nebo dušení;
- pocení, nauzeu, zvracení nebo závratě;
- extrémní slabost, úzkost nebo dušnost;
- rychlý nebo nepravidelný srdeční tep.

Pokud se objeví jeden nebo více z těchto příznaků, může to být důvodem pro neprodlené vysazení přípravku Bellvalyn.

Mezi další onemocnění spojená s oběhovými nežádoucími účinky patří diabetes mellitus, systémový lupus erytematoses, hemolyticko-uremický syndrom, chronické zánětlivé onemocnění střev (Crohnova choroba nebo ulcerózní kolitida) a srpkovitá anémie.

Je třeba vzít v úvahu zvýšené riziko tromboembolie v šestinedělí (více informací viz bod 4.6 Těhotenství a kojení).

Zvýšení četnosti výskytu nebo závažnosti migrény během užívání kombinovaných orálních kontraceptiv (COC) (může se jednat o prodrom cerebrovaskulární příhody) může být důvodem k okamžitému ukončení užívání kombinovaných orálních kontraceptiv (COC).

### Nádory

Některé epidemiologické studie uvádějí, že dlouhodobé užívání (> 5 let) kombinovaných orálních kontraceptiv (COC) může zvýšeně podporovat nárůst rizika karcinomu děložního hrdla u žen s přetrvávající infekcí lidského papilloma viru (HPV). Dosud však stále pokračují spory o tom, do jaké míry lze tuto skutečnost vysvětlit zkreslujícími vlivy (např. rozdíly v počtu sexuálních partnerů nebo v používání bariérové kontracepce).

Meta-analýza 54 epidemiologických studií hovoří o lehce zvýšeném relativním riziku (RR = 1,24) diagnózy karcinomu prsu v průběhu užívání kombinovaných orálních kontraceptiv (COC). Toto zvýšené riziko postupně mizí během 10 let od ukončení užívání kombinovaných orálních kontraceptiv (COC). Vzhledem k tomu, že karcinom prsu je vzácný u žen do 40 let, zvýšení počtu diagnostikovaných případů karcinomu prsu u současných a dřívějších uživatelů kombinovaných orálních kontraceptiv (COC) je nízké ve srovnání s celkovým rizikem výskytu karcinomu prsu. Tyto studie neposkytují důkaz kauzality. Příčinou pozorovaného zvýšení rizika karcinomu prsu u žen užívajících kombinovaná orální kontraceptiva (COC) může být časnější diagnóza, biologický účinek kombinovaných orálních kontraceptiv (COC) nebo kombinace obojího. Karcinom prsu diagnostikovaný u žen užívajících tato kontraceptiva je obvykle klinicky méně pokročilý než u žen, které kombinovaná orální kontraceptiva (COC) nikdy neužívaly.

V ojedinělých případech byly u žen užívajících kombinovaná orální kontraceptiva (COC) diagnostikovány benigní jaterní tumory, a ještě vzácněji maligní jaterní tumory. V ojedinělých případech byly tyto tumory příčinou život ohrožujícího nitrobřišního krvácení. Objeví-li se silná bolest v nadbřišku, zvětšení jater nebo známky nitrobřišního krvácení u ženy užívající kombinovaná orální kontraceptiva (COC), je třeba vzít v diferenciální diagnóze v úvahu možnost hepatálního tumoru.

Při použití kombinované perorální antikoncepce ve vyšších dávkách (50 µg ethinylestradiolu) je riziko endometriálního a ovariálního karcinomu sníženo. Zda se toto týká také kombinované nízkodávkové perorální antikoncepce, musí být potvrzeno.

### Ostatní stavy

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

Přestože bylo u mnoha žen užívajících kombinovaná orální kontraceptiva (COC) zaznamenáno mírné zvýšení krevního tlaku, klinicky významný vzestup je vzácný. Vztah mezi užíváním kombinovaných orálních kontraceptiv (COC) a klinickou hypertenzí nebyl stanoven. Pokud se však v průběhu užívání kombinovaných orálních kontraceptiv (COC) rozvine klinicky signifikantní hypertenze, je lépe, když v rámci opatrnosti lékař kombinované orální kontraceptivum (COC) vysadí a léčí hypertenzi. Uzná-li to lékař za vhodné, lze kombinované orální kontraceptivum (COC) opět nasadit po dosažení normálních hodnot krevního tlaku antihypertenzní terapií.

V průběhu těhotenství nebo v průběhu užívání kombinovaných orálních kontraceptiv (COC) bylo zaznamenáno zhoršení nebo první projev následujících stavů, ale důkaz jejich souvislosti s užíváním kombinovaných orálních kontraceptiv (COC) je nepřesvědčivý: žloutenka nebo svědění související s cholestázou; tvorba žlučových kamenů; porfyrie; systémový lupus erythematosus; hemolyticko-uremický syndrom; Sydenhamova chorea; herpes gestationis; ztráta sluchu způsobená otosklerózou.

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

Přerušeni užívání kombinovaných orálních kontraceptiv (COC) může být nezbytné při akutních a chronických poruchách jaterních funkcí na dobu, než se markery jaterních funkcí vrátí k normálním hodnotám. Přerušeni užívání kombinovaných orálních kontraceptiv (COC) rovněž vyžaduje recidiva cholestatické žloutenky, která se poprvé objevila v těhotenství nebo během dřívějšího užívání pohlavních steroidů.

Přestože kombinovaná orální kontraceptiva (COC) mohou mít vliv na periferní rezistenci na inzulín a na glukózovou toleranci, neexistuje důkaz, že by bylo u žen s diabetem užívajících nízké dávky kombinovaných orálních kontraceptiv (COC) nutné změnit terapeutický režim pro diabetes (obsahující <0,05 mg ethinylestradiolu). V každém případě však musí být ženy s diabetem, které užívají kombinovaná orální kontraceptiva (COC), pečlivě sledovány.

Během použití kombinované perorální antikoncepce bylo hlášeno zhoršení endogenní deprese, epilepsie, Crohnovy choroby a ulcerózní kolitidy.

Někdy se může objevit chloasma, a to zvláště u žen s chloasma gravidarum v anamnéze. Ženy s dispozicí ke vzniku chloasma se mají během užívání kombinovaných orálních kontraceptiv (COC) vyhnout slunění a expozici ultrafialového záření.

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

Při poskytování poradenství ohledně volby kontracepční metody je třeba vzít v úvahu veškeré výše uvedené informace.

### Lékařské vyšetření/konzultace

Před dalším zahájením léčby přípravkem Bellvalyn 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 Bellvalyn 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 kombinovaných orálních kontraceptiv (COC) může být snížena v důsledku např. vynechání tablet (bod 4.2), gastrointestinálních potíží (bod 4.2) nebo současného užívání jiných léků (bod 4.5).

Během užívání přípravku Bellvalyn nesmí být užívány rostlinné přípravky obsahující třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*) z důvodu rizika snížení plazmatických koncentrací a sníženého klinického účinku přípravku Bellvalyn (viz bod 4.5).

### Nedostatečná kontrola menstruačního cyklu

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

Pokud nepravidelné krvácení přetrvává nebo se objeví až po určitém období s pravidelnými cykly, je třeba zvážit možnost nehormonální příčiny a provést odpovídající diagnostické kroky k vyloučení malignity nebo těhotenství. Mohou zahrnovat i kyretáž.

U některých žen nemusí dojít ke krvácení z vysazení během období placebo tablet. Je-li kombinované orální kontraceptivum (COC) užíváno podle pokynů popsaných v bodě 4.2, je nepravděpodobné, že je žena těhotná. Pokud však kombinované orální kontraceptivum (COC) nebylo užíváno před prvním vynechaným krvácením pravidelně nebo pokud se neobjevilo krvácení z vysazení dvakrát po sobě, je třeba před dalším užíváním kombinovaného orálního kontraceptiva (COC) vyloučit těhotenství.

### Bellvalyn obsahuje laktózu

Pacientky se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorbci glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Poznámka: U současně užívaných léků je třeba se seznámit s informací pro předepisování a vyhledat zde možné interakce.

### Farmakodynamické interakce

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

Proto je třeba uživatelky přípravku Bellvalyn před zahájením léčby těmito kombinovanými léčebnými režimy převést na alternativní antikoncepční metodu (např. antikoncepci obsahující jen gestagen nebo nehormonální metody antikoncepce). Přípravek Bellvalyn je možné znovu začít užívat 2 týdny po ukončení léčby těmito kombinovanými léčebnými režimy.

### Účinky jiných léčivých přípravků na Bellvalyn

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.

#### 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 různými účinky na clearance COC:

Při současném podávání společně s COC mnoho kombinací inhibitorů HIV proteázy a nenukleosidových inhibitorů reverzní transkriptázy včetně kombinací s HCV inhibitory může snižovat nebo zvyšovat plazmatické koncentrace 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 jakýchkoliv 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. Souběžné podávání silných (např. ketokonazolu, itraconazolu, klarithromycinu) nebo středně silných (např. flukonazolu, diltiazemu,

erythromycinu) inhibitorů CYP3A4 může zvýšit plazmatickou koncentraci estrogenů nebo progesteronů včetně etonogestrelu.

Bylo zjištěno, že etorikoxib v dávkách 60 až 120 mg denně zvyšuje plazmatickou koncentraci ethinylestradiolu 1,4 až 1,6krát, zejména, je-li užíván současně s kombinovanými hormonálními kontraceptivy obsahujícími 0,035 mg ethinylestradiolu.

#### Účinky přípravku Bellvalyn na jiné léčivé přípravky

Perorální kontraceptiva mohou interferovat s metabolismem jiných léčivých přípravků. Může tudíž dojít k ovlivnění koncentrací v plazmě a tkáních, buď zvýšení (např. cyklosporin) nebo snížení (např. lamotrigin).

Klinické údaje ukazují, že ethinylestradiol inhibuje clearance substrátů CYP1A2, což vede k mírnému (např. theofylin) nebo střednímu (např. tizanidin) vzestupu jejich plazmatických koncentrací.

#### Laboratorní vyšetření

Užívání kontracepčních steroidů může ovlivnit výsledky některých laboratorních testů včetně biochemických parametrů jaterních, thyreoidálních, adrenálních a renálních funkcí, plazmatických hladin proteinů (vazebných), např. corticosteroid binding globulin a frakcí lipidů/lipoproteinů, parametrů metabolismu sacharidů a parametrů koagulace a fibrinolýzy. Změny však obvykle zůstávají v rozmezí normálních laboratorních hodnot.

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

#### Těhotenství

Bellvalyn není indikována během těhotenství. Jestliže dojde k otěhotnění během užívání přípravku Bellvalyn, mělo by být další podávání zastaveno. Většina epidemiologických studií však nezaznamenala zvýšené riziko vrozených vad u dětí narozených ženám užívajícím kombinovaná orální kontraceptiva (COC) před otěhotněním, ani teratogenní vliv kombinovaných orálních kontraceptiv (COC) nedopatřením užívaných v časném těhotenství.

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

#### Kojení

Laktace může být ovlivněna kombinovanými orálními kontraceptivy (COC). Ta mohou snižovat množství mateřského mléka a měnit jeho složení. Z tohoto důvodu se užívání kombinovaných orálních kontraceptiv (COC) obecně nedoporučuje, dokud matka dítě zcela neodstaví. Malé množství kontracepčních 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**

Nebyly provedeny žádné studie zabývající se účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje. U uživatelů kombinované perorální antikoncepce nebyly pozorovány žádné účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

### **4.8 Nežádoucí účinky**

Závažné nežádoucí účinky spojené s užíváním COC jsou uvedené v bodě 4.4.

Během podávání Bellvalynu byly hlášeny následující nežádoucí účinky na lék:

Třídy orgánových systémů	Velmi časté (≥1/10)	Časté / Méně časté	Vzácné	Není známo
--------------------------	---------------------	--------------------	--------	------------

		( $\geq 1/1\ 000$ až <1/10)	( $\geq 1/10\ 000$ až <1/1 000)	
<b>Infekce a infestace</b>			Vaginální kandidóza	
<b>Poruchy imunitního systému</b>			Přecitlivělost	Exacerbace příznaků dědičného a získaného angioedému
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>		Retence tekutin		
<b>Psychiatrické poruchy</b>		Depresivní nálady změny nálad Snížení libida	Zvýšené libido	
<b>Poruchy nervového systému</b>		Bolest hlavy Závrať Nervozita		
<b>Poruchy oka</b>			Intolerance vůči kontaktním čočkám	
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>			Otoskleróza	
<b>Cévní poruchy</b>		Migréna Hypertenze	Žilní nebo arteriální tromboembolismus	
<b>Gastrointestinální poruchy</b>		Nausea Bolest břicha Zvracení		
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>		Acne Vyrážka Urticaria	Erythema nodosum Erythema multiforme Pruritus Alopecie	
<b>Poruchy reprodukčního systému a prsu</b>	Nepravidelné krvácení	Amenorea Citlivost prsů Bolesti prsů Hypertrofie prsu Metroragie	Vaginální výtok Sekrece z prsů	
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>	Hmotnostní přírůstek			

#### 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 které je podrobněji popsáno v bodě 4.4.

U žen užívajících kombinovaná perorální kontraceptiva bylo hlášeno množství nežádoucích účinků, které jsou podrobněji popsány v bodě 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití:

- Hypertenze;
- Nádory ovlivňované hormony (např. nádory jater, rakovina prsu);
- Výskyt nebo zhoršení nemocí, u kterých není souvislost s používáním COC prokázána: Crohnova nemoc, ulcerózní kolitida, epilepsie, endometrióza, myomy dělohy, porfýrie, generalizovaný lupus

- erthematodes, herpes gestationis, Sydenhamova chorea, hemolyticko-uremický syndrom, cholestatický ikterus;
- Chloasma;
  - Akutní nebo chronické narušení funkce jater může vyžadovat přerušování podávání kombinované perorální antikoncepce, dokud se jaterní testy nevrátí k normě;
  - U žen s dědičným a získaným angioedémem mohou exogenní estrogény vyvolat nebo zhoršit příznaky.

Frekvence diagnózy karcinomu prsu je u uživatelů perorální antikoncepce velmi mírně zvýšená. Vzhledem k tomu, že je rakovina prsu vzácná u žen ve věku nižším než 40 let, je zvýšení počtu malých vzhledem k celkovému riziku rakoviny prsu. Není znám kauzální vztah s použitím kombinované perorální antikoncepce. Další informace naleznete v bodě 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: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

## **4.9 Předávkování**

Nejsou známy žádné případy výskytu vážných škodlivých účinků v důsledku předávkování.

Dle obecných zkušeností s kombinovanou perorální antikoncepcí jsou příznaky, které se mohou případně objevit, následující: 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: progestageny a estrogény, fixní kombinace

ATC kód: G03AA09.

Antikoncepční účinek kombinované perorální antikoncepce je založen na interakci různých faktorů, z nichž nejdůležitější je inhibice ovulace a změna cervikální sekrece.

Bellvalyn je COC s etinylestradiolem a progesteronem desogestrellem.

Etinylestradiol je známý syntetický estrogen.

Desogestrel je syntetický progesteron. Po perorálním podání má silnou inhibiční aktivitu ovulace.

V největší multicentrické studii (n=23 258 cyklů) byl Pearlův index (bez korekce) odhadován na 0,1 (95% konfidenční interval: 0,0 až 0,3). Dále 4,5 % žen uvádělo absenci krvácení z vysazení a 9,2 % uvádělo vznik nepravidelného krvácení po 6 léčebných cyklech.

Pediatrická populace

Nejsou dostupné žádné klinické údaje o účinnosti a bezpečnosti u mladistvých mladších 18 let.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Desogestrel

#### *Absorpce*

Po perorálním podání Bellvalyn je desogestrel rychle vstřebáván a konvertován na 3-keto-desogestrel. Vrcholová plazmatická hladina kolem 2 ng/ml je dosažena za 1,5 hodiny. Absolutní biologická dostupnost 3-keto-desogestrelu je 62 až 81 %.

#### *Distribuce*

3-keto-desogestrel je vázán na plazmatické proteiny albumin a SHBG. Ethinylestradiolem indukované zvýšení SHBG ovlivňuje množství vazeb a distribuci 3-keto-desogestrelu na plazmatické proteiny. V důsledku toho se koncentrace 3-keto-desogestrelu pomalu zvyšuje během léčby, dokud není během 3 až 13 dnů dosaženo ustáleného stavu.

#### *Biotransformace*

Fáze I metabolismu desogestrelu zahrnuje cytochromem P-450 katalyzovanou hydroxylaci a následnou dehydrogenaci na C3. Účinný metabolit 3-keto-desogestrel je dále redukován a degradační produkty jsou konjugovány na sulfát a glukoronidy. Studie u zvířat ukazují, že enterohepatální cirkulace nemá žádný vliv na gestagenní účinek desogestrelu.

#### *Eliminace*

3-keto-desogestrel je eliminován s průměrným poločasem asi 31 hodin (24 až 38 hodin), plazmatická clearance je v rozsahu od 5,0 do 9,5 l/hodinu. Desogestrel a jeho metabolity jsou eliminovány močí a stolicí, buď jako volné steroidy nebo konjugáty. Poměr eliminace v moči nebo stolicí je 1,5:1.

#### *Podmínky ustáleného stavu*

V podmínkách ustáleného stavu je sérová hladina 3-keto-desogestrelu zvýšená dvakrát až třikrát.

### Ethinylestradiol

#### *Absorpce*

Ethinylestradiol je rychle vstřebáván a vrcholová plazmatická hladina asi 80 pg/ml je dosažena za 1,5 hodiny po užití jedné dávky. V důsledku presystémové konjugace a metabolismu prvního průchodu je absolutní biologická dostupnost 60 %. Plocha pod křivkou a Cmax se obvykle po čase zvyšuje.

#### *Distribuce*

Ethinylestradiol je z 98,8 % vázán na plazmatické proteiny, prakticky výlučně na albumin.

#### *Biotransformace*

Ethinylestradiol podstupuje presystémovou konjugaci v sliznici tenkého střeva a v játrech. Hydrolyza přímo konjugovaného ethinylestradiolu poskytuje s pomocí střevní flóry ethinylestradiol, který pak může být znovu absorbován a tak je umožněna enterohepatální cirkulace. Primární cesta metabolismu ethinylestradiolu je hydroxylace zprostředkovaná cytochromem P-450, při níž vznikají primární metabolity 2-OH-EE a 2-methoxy-EE. 2-OH-EE je dále metabolizován na chemicky reaktivní metabolity.

#### *Eliminace*

Ethinylestradiol mizí z plazmy s poločasem asi 29 hodin (26 až 33 hodin), plazmatická clearance je v rozsahu 10 až 30 l/hodinu. Konjugáty ethinylestradiolu a jeho metabolity jsou vylučovány močí a stolicí (poměr 1:1)



### *Podmínky ustáleného stavu*

Podmínky ustáleného stavu jsou dosaženy za 3 až 4 dny, kdy sérová hladina léku dosáhne hodnot asi o 30 až 40% vyšších, než po podání jediné dávky.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Toxikologické studie neukázaly jiné účinky než ty, které mohou být vysvětleny na základě hormonálního profilu Bellvalyn.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Aktivní potahované tablety (bílé)

##### *Jádro tablety*

Monohydrát laktózy

Kukuřičný škrob

Povidon K-30 (E1201)

Tokoferol-alfa-RRR (E307)

Čištěný sójový olej

Kolidní hydratovaný oxid křemičitý (E551)

Koloidní bezvodý oxid křemičitý (E551)

Kyselina stearová (E570)

##### *Potahová vrstva*

Hypromelóza 2910 (E464)

Makrogol 400

Oxid titaničitý (E171)

#### Placebo potahované tablety (zelené)

##### *Jádro tablety*

Monohydrát laktózy

Kukuřičný škrob

Povidon K-30 (E1201)

Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Magnesium-stearát (E572)

##### *Potahová vrstva*

Hypromelóza 2910 (E464)

Triacetin (E1518)

Polysorbát 80

Oxid titaničitý (E171)

Hlinitý lak indigokarmínu (E132)

Žlutý oxid železitý (E172)

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte při teplotě do 30 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Průhledný až slabě neprůhledný PVC/PVDC/Al blistr.

Velikosti balení:

1 x 21+7 potahovaných tablet (21 aktivních tablet plus 7 placebo tablet)

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

6 x 21+7 potahovaných tablet (21 aktivních tablet plus 7 placebo 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**

Aristo Pharma GmbH  
Wallenroder Str. 8–10  
13435 Berlín  
Německo

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

17/266/14-C

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

Datum první registrace: 10. 9. 2014

Datum posledního prodloužení registrace: 24. 11. 2018

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

10. 12. 2022