

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

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

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Clormetin 2 mg/0,03 mg
potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje chlormadinoni acetat 2 mg a ethinylestradiolum 0,03 mg.

Pomocná látka se známým účinkem:

Jedna potahovaná tableta obsahuje monohydrát laktosy 75,27 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.
Tablety jsou kulaté, růžové barvy.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Hormonální antikoncepce.

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

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování potahovaných tablet

Každý den, ve stejnou dobu (nejlépe večer), by měla být užitá jedna potahovaná tableta po dobu 21 po sobě následujících dnů, potom následuje sedmidenní přestávka, kdy se tablety neužívají; během 2-4 dnů po užití poslední tablety by se mělo objevit menstruaci podobné krvácení z vysazení. Po sedmidenní pauze bez medikace, by měla medikace pokračovat užíváním dalšího blistru přípravku Clormetin, bez ohledu na to, zda krvácení ustalo nebo nikoli.

Potahovaná tableta by měla být vytlačena z blistru v místě, které odpovídá označením danému dni v týdnu, spolknuta celá, v případě potřeby s malým množstvím tekutiny. Pokračuje se v každodenním užívání potahovaných tablet ve směru šipky.

Začátek užívání potahovaných tablet

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

První potahovaná tableta by měla být užitá první den dalšího menstruačního cyklu, tj. první den dalšího menstruačního krvácení. Je-li první tableta užitá první den menstruace, antikoncepce začíná první den užívání a pokračuje také i během sedmidenního období bez medikace.

První potahovaná tableta může být užitá také 2.-5. den menstruace, bez ohledu na to, zda krvácení skončilo či ne. V takovém případě musí být prvních sedm dnů užívání použita doplňková mechanická antikoncepce.

Jestliže menstruace začne o více než 5 dnů dříve, měla by být žena poučena, aby počkala se začátkem užívání přípravku Clormetin do začátku příští menstruace.

Přechod z jiné hormonální antikoncepce na přípravek Clormetin

Přechod z 21-denní nebo 22- denní hormonální antikoncepce:

Všechny tablety předchozího balení by se měly využít jako obvykle. První potahovaná tableta přípravku Clormetin by se měla užít následující den. V tomto případě není přestávka v užívání a žena nemusí také čekat na začátek dalšího krvácení z vysazení. Doplňková antikoncepční opatření nejsou nutná.

Přechod z kombinované hormonální antikoncepce užívané denně (28-denní antikoncepce):

Po užití poslední aktivní tablety z balení 28-denní antikoncepce (tj. po užití 21 nebo 22 tablet) se začne užívat přípravek Clormetin. První potahovaná tableta přípravku Clormetin by se měla užít následující den.

Není tam období bez užívání tablet a žena rovněž nemusí čekat na začátek dalšího krvácení z vysazení. Jiná antikoncepční opatření nejsou nutná.

Přechod z tablet obsahujících pouze progesteron („POP“):

První potahovaná tableta přípravku Clormetin by se měla užít následující den po ukončení užívání přípravku obsahujícího pouze progesteron. Během prvních sedmi dnů je nutné používat doplňkové mechanické antikoncepční prostředky.

Přechod z injekční hormonální antikoncepce nebo implantátu:

Užívání přípravku Clormetin může začít v den odstranění implantátu nebo v den, kdy byla původně plánována injekce. Během prvních sedmi dnů je nutné používat doplňkové mechanické antikoncepční prostředky.

Přechod z vaginálního kroužku nebo transdermální náplasti:

Užívání tablet přípravku Clormetin by mělo začít nejlépe v den odstranění kroužku nebo náplasti, ale nejpozději následující den po obvyklé pauze bez kroužku nebo bez náplasti.

Po spontánním nebo umělém potratu v prvním trimestru

Po samovolném nebo umělém potratu v prvním trimestru je možno začít užívat přípravek Clormetin ihned. V tomto případě žádná další antikoncepční opatření nejsou nutná.

Po porodu nebo spontánním potratu nebo umělém potratu v druhém trimestru

Po narození dítěte žena, která nekojí, může začít s užíváním 21-28 dnů po porodu a v tomto případě není nutná žádná doplňková antikoncepce.

Jestliže užívání začne za více než 28 dnů po narození dítěte, jsou během prvních sedmi dnů nutné doplňkové antikoncepční prostředky.

Jestliže už měla žena pohlavní styk, je nutné vyloučit těhotenství nebo musí žena se začátkem užívání vyčkat do začátku příští menstruace.

Kojení (viz bod 4.6)

Žena, která kojí, by neměla přípravek Clormetin užívat.

Po přerušení užívání přípravku Clormetin

Po přerušení užívání přípravku Clormetin může být současný cyklus přibližně o jeden týden prodloužen.

Nepravidelné užívání tablet

Jestliže žena zapomene užít potahovanou tabletu a učiní tak **do 12 hodin**, žádná další antikoncepční opatření nejsou nutná. Měla by pokračovat v užívání potahovaných tablet jako obvykle.

Jestliže obvyklý interval **překročí 12 hodin**, spolehlivost antikoncepčního účinku přípravku může být snížena. Zapomenutá tableta by měla být užita okamžitě. Další potahovaná tableta se užije jako obvykle. Navíc, další mechanické antikoncepční prostředky, např. kondom, by se měly také užívat po dobu dalších 7 dnů. Jestliže se během těchto 7 dnů dokončí současný blister, užívání dalšího blistru přípravku Clormetin musí začít co nejdříve po dokončení užívání současného blistru., tj. neměl by být žádný interval mezi blistry („pravidlo sedmi dnů“). Normální krvácení z vysazení se pravděpodobně neobjeví dříve, než je spotřebován druhý blister; avšak často se během užívání tablet objeví špinění. Jestliže se následující menstruační cyklus neobjeví po využívání druhého blistru, pak by měl být proveden těhotenský test.

Doporučení v případě zvracení nebo průjmu

Jestliže se objeví zvracení během 4 hodin po podání tablet nebo dojde k rozvoji těžkého průjmu, vstřebávání může být neúplné a není dále zaručena spolehlivá antikoncepce. V takovém případě by měla být dodržena doporučení z odstavce „Nepravidelné užívání tablet“ (viz výše). Užívání přípravku Clormetin by mělo pokračovat.

4.3 Kontraindikace

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

- počáteční nebo časně známky trombózy, tromboflebitidy
- dekompenzovaný diabetes
- nekompenzovaná hypertenze nebo signifikantní zvýšení krevního tlaku (hodnoty trvale přesahují 140/90 mm Hg)
- hepatitida, žloutenka, poruchy jaterních funkcí do doby návratu jaterních testů k normálu.
- generalizovaný pruritus, cholestáza, zejména v průběhu předchozího těhotenství nebo terapie estrogeny
- Dubin-Johnsonův syndrom, Rotorův syndrom, poruchy průtoku žluči
- přítomnost benigních nebo maligních jaterních tumorů, i v anamnéze
- silné bolesti v epigastriu, zvětšení jater, nebo příznaky intraabdominální hemoragie (viz bod 4.8)
- první nebo opětovný výskyt porfyrie (všech tří forem, zejména získané porfyrie)
- přítomnost maligních nádorů, hormonálně senzitivních nebo jejich výskyt v anamnéze, např. prsu nebo dělohy
- těžké poruchy lipidového metabolismu
- pankreatitida, nebo takové příznaky v anamnéze, jsou-li spojeny s těžkou hypertriglyceridemií
- první výskyt migrenózních bolestí hlavy nebo častější výskyt neobvykle silných bolestí hlavy
- akutní sensorické poruchy, např. zrakové nebo sluchové poruchy
- motorické poruchy (zejména parézy)
- zvýšení četnosti epileptických záchvatů
- těžké deprese
- zhoršující se otoskleróza v předchozích těhotenstvích
- neobjasněná amenorea

- hyperplazie endometria
- neobjasněné krvácení z genitálií
- hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- přítomnost nebo riziko žilního tromboembolismu (VTE)
 - žilní tromboembolismus - současný žilní tromboembolismus (léčený pomocí antikoagulancií) nebo anamnéza VTE (např. hluboká žilní trombóza [DVT] nebo plicní embolie [PE])
 - známá dědičná nebo získaná predispozice pro žilní tromboembolismus, jako je rezistence na APC (včetně faktoru V Leiden), deficit antitrombinu III, deficit proteinu C, deficit proteinu S
 - velký chirurgický zákrok s déletrvajícím imobilizací (viz bod 4.4)
 - vysoké riziko žilního tromboembolismu v důsledku přítomnosti více rizikových faktorů (viz bod 4.4);
- přítomnost nebo riziko arteriálního tromboembolismu (ATE)
 - arteriální tromboembolismus - současný arteriální tromboembolismus, anamnéza arteriálního tromboembolismu (např. infarkt myokardu) nebo prodromální stav (např. angina pectoris);
 - cerebrovaskulární onemocnění - současná cévní mozková příhoda, anamnéza cévní mozkové příhody nebo prodromálního stavu (např. tranzitorní ischemická ataka, TIA);
 - známá hereditární nebo získaná predispozice k arteriálnímu tromboembolismu, jako je 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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Upozornění

Kouření zvyšuje riziko závažných kardiovaskulárních nežádoucích účinků kombinované perorální antikoncepce (COC). Riziko se zvyšuje u těžkých kuřáků a s věkem, zvláště u žen nad 35 let. Ženy nad 35 let by měly používat jiné antikoncepční metody.

Užívání COC je spojeno se zvýšeným rizikem různých závažných onemocnění jako je infarkt myokardu, tromboembolismus, mozková příhoda nebo jaterní nádory. Ostatní rizikové faktory jako je hypertenze, hyperlipidemie, obezita a diabetes významně zvyšují riziko morbidit a mortality.

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

Tromboembolismus a jiná vaskulární onemocnění

- Výsledky epidemiologických studií ukazují, že existuje vztah mezi užíváním perorální antikoncepce a zvýšeným rizikem venózních nebo arteriálních tromboembolických onemocnění jako je infarkt myokardu, mozková mrtvice, hluboká žilní trombóza a plicní embolie. Tyto příhody jsou vzácné.

Riziko žilního tromboembolismu (VTE)

Užívání jakékoli kombinované hormonální antikoncepce (CHC) zvyšuje riziko žilního tromboembolismu (VTE) ve srovnání s jejím neužíváním. **Přípravky, které obsahují levonorgestrel, norgestimát nebo norethisteron jsou spojovány s nejnižším rizikem VTE. Není zatím známo, jaká jsou rizika přípravku Clormetin v porovnání s těmito přípravky s nižším rizikem.**

Rozhodnutí používat jakýkoli přípravek jiný než ten, který má nejnižší riziko VTE, by mělo být učiněno po diskusi se ženou, aby se zajistilo, že rozumí riziku VTE u přípravků kombinované hormonální antikoncepce, rozumí, jak její současné rizikové faktory toto riziko ovlivňují a že riziko VTE je nejvyšší v prvním roce užívání léku. Existují také některé důkazy, že riziko je zvýšené, když je CHC opětovně zahájena po pauze v užívání trvající 4 týdny nebo déle.

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

Epidemiologické studie u žen, které používají nízkou dávku kombinované perorální antikoncepce (< 50 µg ethinylestradiolu) ukázaly, že z 10 000 žen se přibližně u 6 až 12 vyvine VTE během jednoho roku.

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

Tento počet VTE za rok u nízkodávkové CHC je menší než počet očekávaný u žen během těhotenství nebo v období po porodu. VTE může být fatální v 1-2 % případů.

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

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

Rizikové faktory VTE

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

Přípravek Clormetin 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.

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

<p>Prodloužená imobilizace, velký chirurgický zákrok, jakýkoli chirurgický zákrok na nohách a pánvi, neurochirurgický zákrok nebo větší trauma.</p> <p>Poznámka: dočasná imobilizace, včetně cestování letadlem > 4 hodiny může být také rizikovým faktorem VTE, zvláště u žen s dalšími rizikovými faktory</p>	<p>V těchto situacích je doporučeno ukončit používání/užívání náplasti/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 Clormetin 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 erytematoses, 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 „Fertilitě, těhotenství a kojení“ viz bod 4.6).

Příznaky VTE (hluboká žilní trombóza a plicní embolie)

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

Příznaky hluboké žilní trombózy (DVT) mohou zahrnovat:

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

Příznaky plicní embolie 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 arteriální 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 Clormetin 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 erytematoses.

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.

Přítomnost jednoho závažného rizikového faktoru nebo více rizikových faktorů pro žilní nebo arteriální trombózu může rovněž představovat kontraindikaci. Měla by být rovněž zvážena možnost antikoagulační léčby. Pacientky užívající COC by měly být zvláště upozorněny, aby kontaktovaly svého lékaře v případě možných příznaků trombózy. V případě podezření nebo potvrzené trombózy by měla být léčba COC přerušena. Měla by být zahájena odpovídající alternativní antikoncepce vzhledem k teratogenicitě antikoagulační léčby (kumariny).

- Další onemocnění, která ovlivňují krevní oběh, jsou diabetes mellitus, systémový lupus erytematoses, hemolyticko-uremický syndrom, chronické zánětlivé onemocnění střev (Crohnova choroba nebo ulcerózní kolitida) a srpkovitá anemie.
- Při zvažování poměru přínosu/riziko je třeba vzít v úvahu, že přiměřená léčba výše zmíněných onemocnění může snížit riziko trombózy.
- Zvýšení četnosti nebo závažnosti migrény v průběhu užívání kombinovaných perorálních antikoncepcí (což mohou být časné známky kardiovaskulární příhody) může být důvodem k okamžitému přerušení užívání kombinovaných perorálních antikoncepcí.

Nádory

Některé epidemiologické studie ukazují, že dlouhodobé užívání orální antikoncepce je rizikový faktor pro rozvoj karcinomu děložního hrdla u žen, které jsou infikovány lidským papiloma virem (HPV). Ale vede se polemika, do jaké míry jsou tyto nálezy ovlivněny dalšími možnými faktory (např. rozdíly v počtu sexuálních partnerů nebo používání mechanických prostředků antikoncepce) (viz také „Lékařské vyšetření/Konzultace“).

Meta-analýza 54 epidemiologických studií ukázala, že užívání perorální antikoncepce lehce zvyšovalo riziko karcinomu prsu (RR=1,24). Zvýšené riziko je přechodné a snižuje se postupně v průběhu 10 let od ukončení užívání. Tyto studie neuvádějí žádné údaje o příčinách. Protože karcinom prsu se vyskytuje vzácně u žen do 40 let, velký počet diagnóz karcinomu prsu u současných uživatelů a těch, které užívaly COC v nedávné době je malý ve vztahu k celkovému riziku karcinomu prsu.

V průběhu užívání perorální antikoncepce byly zaznamenány vzácné případy vzniku benigních, a ještě vzácněji maligních, jaterních tumorů. V ojedinělých případech tyto tumory vedly k život ohrožujícímu nitrobřišnímu krvácení. V případě silných bolestí břicha, které spontánně neodeznějí, hepatomegalie nebo při známkách nitrobřišního krvácení by měla být zvážena možnost jaterního tumoru a užívání přípravku Clormetin přerušeno.

Ostatní onemocnění

- U mnoha žen, které užívají perorální antikoncepci, bylo zjištěno lehké zvýšení krevního tlaku, ale klinicky signifikantní zvýšení je vzácné. Souvislost mezi užíváním perorální antikoncepce a klinicky manifestní hypertenzí nebylo dosud potvrzeno. Objeví-li se klinicky signifikantní zvýšení krevního tlaku během užívání přípravku Clormetin, lékař by měl jeho užívání přerušit a hypertenzi léčit. Užívání přípravku Clormetin může pokračovat, jakmile se po antihypertenzní léčbě vrátí hodnoty krevního tlaku k normálu.
- U žen s herpes gestationis v anamnéze může dojít v průběhu užívání COC k jeho opětovnému výskytu.
- Ženy s hypertriglyceridemií v osobní nebo rodinné anamnéze mají v průběhu užívání COC zvýšené riziko pankreatitidy. V případě akutních nebo chronických poruch jaterních funkcí

může být nutné přerušit užívání COC do doby, než se hodnoty jaterních testů vrátí k normálním hodnotám. Opětovný výskyt cholestatické žloutenky, která se poprvé objevila v průběhu těhotenství nebo před užíváním pohlavních hormonů, vyžaduje přerušování podávání COC.

- COC může ovlivňovat periferní inzulínovou rezistenci nebo toleranci glukosy. Proto by diabetičky měly být po dobu užívání perorální antikoncepce pečlivě sledovány.
- Méně často se může objevit chloasma, obzvláště u žen s chloasma gravidarum v anamnéze. Ženy se sklonem k rozvoji chloasma by se během užívání perorální antikoncepce neměly vystavovat slunci nebo ultrafialovému záření.
- U žen s hereditárním angioedémem mohou exogenní estrogény vyvolat nebo zhoršit příznaky angioedému.
- Během užívání COC bylo zaznamenáno zhoršení endogenní deprese, epilepsie, Crohnovy choroby a ulcerózní kolitidy.
- Následující stavy se objevily nebo zhoršily jak v těhotenství, tak při užívání COC, ale důkaz o souvislosti s užíváním COC je neprůkazný: žloutenka a/nebo pruritus související s cholestázou; žlučové kameny; porfyrie; systémový lupus erythematosus; hemolyticko-uremický syndrom; Sydenhamova chorea; herpes gestationis; ztráta sluchu způsobená otosklerózou.
- Tento léčivý přípravek obsahuje monohydrát laktosy. Pacientky se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, Lappovým nedostatkem laktasy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy by tento přípravek neměly užívat.

Zvláštní opatření

Podávání estrogenů nebo kombinace estrogen/progesteron může mít negativní účinky na určitá onemocnění/potíže. Zvláštní lékařský dohled je nutný v následujících případech:

- epilepsie
- roztroušená skleróza
- tetanie
- migréna (viz také bod 4.3)
- astma
- kardiální nebo renální insuficience
- Sydenhamova chorea (tanec sv. Víta)
- diabetes mellitus (viz také bod 4.3)
- jaterní onemocnění (viz také bod 4.3)
- dyslipoproteinemie (viz také bod 4.3)
- autoimunitní choroby (včetně lupus erythematosus)
- obezita
- hypertenze (viz také bod 4.3)
- endometrióza
- varikózní žíly
- flebitida (viz také bod 4.3)
- poruchy srážlivosti krve (viz také bod 4.3)
- mastopatie
- děložní myomy
- herpes gestationis
- deprese (viz také bod 4.3)
- chronické zánětlivé onemocnění střev (Crohnova choroba, ulcerózní kolitida; viz také bod 4.8)

Lékařské vyšetření/konzultace

Před prvním zahájením nebo znovuzahájením léčby přípravkem Clormetin by měla být získána kompletní anamnéza (včetně rodinné anamnézy) a musí být vyloučeno těhotenství. Měl by se změřit

krvní 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 Clormetin 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.

Lékařské vyšetření by mělo zahrnovat měření krevního tlaku, vyšetření prsů, břicha, vnitřních i zevních pohlavních orgánů, cervikální stěr a příslušné laboratorní testy.

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

Oslabená účinnost

Vynechání tablety (viz „Nepřavidelné užívání tablet“), zvracení nebo poruchy střevní včetně průjmu, dlouhodobé současné užívání určitých léčivých přípravků (viz bod 4.5) nebo, ve velmi vzácných případech, metabolické poruchy mohou ovlivnit antikoncepční účinnost.

Dopad na kontrolu cyklu

Krvácení z průniku a špinění

Každý z přípravků perorální antikoncepce může vyvolat nepřavidelné vaginální krvácení (krvácení z průniku a špinění) zejména v několika prvních cyklech užívání. Proto lékařské vyhodnocení nepřavidelnosti cyklů by mělo být provedeno až po období přizpůsobení, což jsou přibližně tři cykly. Jestliže během užívání přípravku Clormetin krvácení mezi cykly přetrvává nebo se objeví po předešlých pravidelných cyklech, mělo by být provedeno důkladné vyšetření k vyloučení těhotenství nebo organické poruchy. Po vyloučení těhotenství nebo organické poruchy, je možno pokračovat v podávání přípravku Clormetin nebo převést ženu na jiný přípravek.

Intermenstruační krvácení může být známkou selhání antikoncepční účinnosti (viz „Nepřavidelné užívání tablet“, „Doporučení v případě zvracení“ a bod 4.5).

Absence krvácení z vysazení

Krvácení z vysazení se obvykle objeví po 21 dnech užívání. Příležitostně, zejména během několika prvních měsíců užívání, může krvácení z vysazení chybět. Není to nezbytně ukazatelem snížení antikoncepčního účinku. Neobjeví-li se krvácení po jednom cyklu užívání, kdy nebylo užití potahované tablety vynecháno, úsek sedmi dnů bez tablet nebyl prodloužen, nebyly užívány současně žádné jiné léky a nedostavilo se zvracení ani průjem, otěhotnění je nepravděpodobné a je možno pokračovat v užívání přípravku Clormetin. Jestliže se přípravek Clormetin před první absencí krvácení z vysazení neužíval podle návodu nebo krvácení z vysazení se neobjeví ve dvou po sobě jdoucích cyklech, je nutné před dalším užíváním vyloučit těhotenství.

Rostlinné léčivé přípravky obsahující třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*) by neměly být užívány současně s přípravkem Clormetin (viz bod 4.5).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Interakce ethinylestradiolu, estrogenové složky přípravku Clormetin s jinými léčivými přípravky mohou zvýšit nebo snížit sérové koncentrace ethinylestradiolu. Jestliže je nutná dlouhodobá léčba těmito léčivými přípravky, měly by být používány nehormonální metody antikoncepce. Snížené sérové koncentrace ethinylestradiolu mohou vést ke zvýšení četnosti krvácení z průniku, poruchám cyklu a oslabení antikoncepční účinnosti přípravku Clormetin; vysoké sérové koncentrace ethinylestradiolu mohou vést ke zvýšení četnosti a závažnosti nežádoucích účinků.

Následující léčivé přípravky/léčivé látky mohou snižovat sérovou koncentraci ethinylestradiolu:

- všechny léky, které zvyšují gastrointestinální motilitu (např. metoclopramid) nebo narušují vstřebávání (např. aktivní uhlí)
- léčivé látky, které indukují mikrozomální enzymy v játrech jako je rifampicin, rifabutin, barbituráty, antiepileptika (jako je karbamazepin, fenytoin a topiramát), griseofulvin, barbexaklon, primidon, modafinil, některé inhibitory proteáz (např. ritonavir) a třezalka tečkovaná (viz bod 4.4)

Při současné léčbě těmito léčivými přípravky/léčivými látkami a přípravkem Clormetin měly by být použity po dobu léčby a prvních sedm dní poté doplňkové mechanické metody antikoncepce. Od skončení léčby léčivými látkami, které snižují sérové koncentrace ethinylestradiolu indukci jaterních mikrozomálních enzymů je zapotřebí používat doplňkové mechanické metody antikoncepce až 28 dnů.

Jestliže souběžné podávání léčivého přípravku překračuje konec tablet COC v blistru, následující blister COC by se měl začít podávat bez obvyklého intervalu bez tablet.

Následující léčivé přípravky/léčivé látky mohou zvyšovat sérovou koncentraci ethinylestradiolu:

- léčivé látky, které inhibují sulfonaci ethinylestradiolu ve stěně střevní, např. kyselina askorbová nebo paracetamol
- atorvastatin (zvyšuje AUC ethinylestradiolu o 20%)
- léčivé látky, které inhibují jaterní mikrozomální enzymy, jako jsou imidazolová antimykotika (např. flukonazol), indinavir nebo troleandomycin.

Ethinylestradiol může ovlivňovat metabolismus jiných látek:

- inhibicí jaterních mikrozomálních enzymů a následným zvýšením sérové koncentrace léčivých látek jako je diazepam (a ostatní benzodiazepiny metabolizované hydroxylací), cyklosporin, teofylin a prednisolon.
- indukci jaterní glukuronidace a následnou redukcí sérových koncentrací např. klofibrátu, paracetamolu, morfinu a lorazepamu.

Mohou být změněny požadavky na inzulin nebo perorální antidiabetika jako důsledek vlivu na glukosovou toleranci (viz bod 4.4).

Toto může platit stejně i pro léky, užívané v poslední době. Je třeba zkontrolovat souhrn údajů o přípravku (SPC) předepsaných léků kvůli možným interakcím s přípravkem Clormetin.

Laboratorní vyšetření

V průběhu užívání COC mohou být ovlivněny výsledky některých laboratorních testů, jako jsou jaterní testy, funkční testy nadledvin a štítné žlázy, plazmatické koncentrace transportních bílkovin (např. SHBG, lipoproteinů), ukazatelé metabolismu karbohydrátů, koagulace a fibrinolýzy. Povaha a rozsah jsou částečně závislé na charakteru a dávkování použitých hormonů.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Přípravek Clormetin není indikován v průběhu těhotenství. Těhotenství je třeba vyloučit před začátkem užívání přípravku. Jestliže dojde k otěhotnění v průběhu užívání přípravku Clormetin, užívání je třeba okamžitě přerušit. Epidemiologické studie dosud neprokázaly klinické známky teratogenního a fetotoxického účinku při náhodném užívání estrogenů během těhotenství v kombinaci s ostatními progesterony v dávkách podobných těm, které obsahuje přípravek Clormetin. Ačkoli pokusy na zvířatech prokázaly známky reprodukční toxicity (viz bod 5.3), klinická data z více než 330 těhotenství, která byla vystavena působení chlormadinon-acetátu, neprokázala žádné embryotoxické účinky.

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

Laktace může být estrogény ovlivněna, protože ty mohou ovlivnit množství a složení mateřského mléka. Malá množství antikoncepčních steroidů a/nebo jejich metabolitů mohou být vylučována do mateřského mléka a mohou působit na dítě. Proto by se přípravek Clormetin neměl v době kojení užívat.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nejsou známy negativní účinky hormonálních antikoncepčních přípravků na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Nečastější nežádoucí účinky (> 20%) byly krvácení z průniku, špinění, bolesti hlavy a bolesti prsů.

V klinické studii s 1629 ženami byly zaznamenány po užívání chlormadinon-acetátu a ethinylestradiolu následující nežádoucí účinky.

Hodnocení četnosti je následující:

velmi časté: $\geq 1/10$

časté: $\geq 1/100$ až $< 1/10$

méně časté: $\geq 1/1000$ až $< 1/100$

vzácné: $\geq 1/10000$ až $< 1/1000$

velmi vzácné: $\leq 1/10000$

není známo (z dostupných údajů nelze určit)

Poruchy imunitního systému

Méně časté: přecitlivělost na léky včetně alergických reakcí

Psychiatrické poruchy

Časté: deprese, podrážděnost, nervozita

Poruchy nervového systému

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

Poruchy oka

Časté: zrakové poruchy

Vzácné: konjunktivitída, nesnášenlivost kontaktních čoček

Poruchy ucha a labyrintu

Vzácné: náhlá ztráta sluchu, tinitus

Cévní poruchy

Vzácné: hypertenze, hypotenze, oběhové selhání, varikózní žíly, žilní tromboembolismus (VTE), arteriální tromboembolismus (ATE)

Gastrointestinální poruchy

Velmi časté: nauzea

Časté: zvracení

Méně časté: bolesti břicha, nadýmání, průjem

Poruchy kůže a podkožní tkáň

Časté: akné

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

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

Velmi vzácné: erythema nodosum

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

Méně časté: bolesti zad, svalové poruchy

Poruchy reprodukčního systému a prsu

Velmi časté: vaginální výtok, dysmenorea, amenorea

Časté: bolesti v podbříšku

Méně časté: galaktorea, fibroadenom prsu, genitální kandidóza, ovariální cisty

Vzácné: zvětšení prsů, vulvovaginitída, menorhagie, premenstruační syndrom

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Časté: únava, pocit tíhy v dolních končetinách, otoky, zvýšení hmotnosti

Méně časté: snížení libida, pocení

Vzácné: zvýšená chuť k jídlu

Vyšetření

Časté: zvýšení krevního tlaku

Méně časté: změny v krevních lipidech včetně hypertriglyceridemie

Následující nežádoucí účinky byly rovněž hlášeny při užívání kombinované perorální antikoncepce obsahující 0,03 mg ethinylestradiolu a 2 mg chlormadinon-acetátu:

- U žen užívajících CHC bylo pozorováno zvýšené riziko arteriálních a žilních trombotických a tromboembolických příhod, včetně infarktu myokardu, cévní mozkové příhody, tranzitorních ischemických atak, žilní trombózy a plicní embolie a je podrobněji popsáno v bodě 4.4.
- V některých studiích bylo popsáno zvýšené riziko onemocnění žlučových cest při dlouhodobém užívání CHC.
- Ve vzácných případech byly pozorovány benigní, v ještě vzácnějších maligní tumory jater po užívání hormonální antikoncepce, které v izolovaných případech vyústily v život ohrožující nitrobršíšní krvácení (viz bod 4.4).
- Zhoršení chronického zánětlivého onemocnění střev (Crohnova choroba, ulcerózní kolitida; viz také bod 4.4).

O dalších závažných nežádoucích účincích jako je karcinom děložního hrdla nebo prsu viz bod 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

Nejsou žádné informace o závažných toxických účincích v případě předávkování. Mohou se objevit následující příznaky: nauzea, zvracení a v případě mladých dívek vaginální krvácení.

Ve vzácných případech může být nezbytné sledování elektrolytové a vodní rovnováhy a jaterních funkcí.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Hormonální kontraceptiva k systémové aplikaci; progestiny a estrogeny, fixní kombinace

ATC kód: G03AA

Nepřetržitý příjem přípravku Clormetin po dobu 21 dnů inhibuje sekreci hypofyzárního FSH a LH a tím dochází k inhibici ovulace. Endometrium proliferuje a dochází ke změnám sekrece. Mění se konzistence cervikálního hlenu. To zabraňuje migraci spermií cervikálním kanálem a mění motilitu spermií.

Nejnižší denní dávka chlormadinon-acetátu pro úplnou inhibici ovulace je 1,7 mg. Plná dávka pro endometriální změny jednoho cyklu je 25 mg.

Chlormadinon-acetát je antiandrogenní progesteron. Jeho účinek je založen na schopnosti vytěsnit androgeny z jejich receptorů.

Klinická účinnost a bezpečnost

V klinických studiích, ve kterých bylo sledováno u 1655 žen podávání chlormadinon-acetátu 2 mg + ethinylestradiolu 0,03 mg po dobu 2 let a na více než 22 000 menstruačních cyklů, bylo 12 těhotenství. U 7 žen byly chyby v užívání přípravku, současně probíhající onemocnění způsobující nauzeu a zvracení nebo byly současně podávány jiné léčivé přípravky, které mohly snížit antikoncepční účinek hormonální antikoncepce.

Pearl index	Počet těhotenství	Pearl index	95% interval spolehlivosti
Běžné užívání	12	0,698	[0,389; 1,183]
Bezchybné užívání	5	0,291	[0,115; 0,650]

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Chlormadinon-acetát (CMA)

Absorpce

Po perorálním podání je CMA rychle a téměř úplně absorbován. Systémová biologická dostupnost CMA je vysoká, protože nepodléhá „first-pass“ metabolismu. Vrcholu plazmatické koncentrace je dosaženo po 1-2 hodinách.

Distribuce

Vazba CMA na proteiny lidské plazmy, zejména albumin, je více než 95 %. CMA však nemá žádnou vazebnou afinitu k SHBG (globulin vázající pohlavní hormony) nebo CBG (kortikosteroidy vázající globulin). CMA se ve značné míře ukládá do tukové tkáně.

Biotransformace

Různé redukční a oxidační procesy a konjugace na glukuronidy a sulfáty vedou ke vzniku různých metabolitů. Hlavní metabolity v lidské plazmě jsou 3 α - a 3 β -hydroxy-CMA, jejichž biologický poločas se zásadně neliší od nemetabolizovaného CMA. 3-hydroxymetabolity ukazují podobnou antiandrogenní aktivitu jako CMA samotný. V moči jsou metabolity hlavně v podobě konjugátů. Po enzymatickém štěpení hlavního metabolitu vzniká vedle 3-hydroxymetabolitů a dihydroxymetabolitů 2 α -hydroxy-CMA.

Eliminace

Průměrný poločas eliminace CMA z plazmy je 34 hodin (po jednorázové dávce) a 36-39 hodin (po opakovaném podání). Po perorálním podání jsou CMA a jeho metabolity vylučovány do moči a stolice v přibližně stejném množství.

Ethinylestradiol (EE)

Absorpce

Po perorálním podání se EE vstřebává rychle a téměř úplně; vrcholu plazmatické koncentrace je dosaženo po 1,5 hodinách. Vzhledem k presystémové konjugaci a „first-pass“ metabolismu v játrech, absolutní biologická dostupnost je jen asi 40% a je předmětem velkých interindividuálních rozdílů (20-65%).

Distribuce

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

Biotransformace

Jako přirozené estrogenu je EE biotransformován hydroxylací aromatického jádra (prostřednictvím cytochromu P-450). Hlavní metabolit je 2-hydroxy-ethinylestradiol, který je metabolizován na další metabolity a konjugáty. EE podléhá presystémové konjugaci v mukóze tenkého střeva a v játrech. V moči jsou nalezeny hlavně glukuronidy, ve žluči a plazmě hlavně sulfáty.

Eliminace

Průměrný plazmatický poločas EE je přibližně 12-14 hodin. EE je vylučován močí a stolicí v poměru 2:3. EE sulfát vylučovaný žlučí je po hydrolyze střevními bakteriemi předmětem enterohepatální cirkulace.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Akutní toxicita estrogenu je nízká. Vzhledem k značným rozdílům mezi experimentálními zvířecími druhy a lidmi, výsledky studií s estrogenu na zvířatech mají pouze omezenou předpovídající hodnotu pro jejich užití u lidí. Ethinylestradiol, syntetický estrogen, často užívaný k perorální antikoncepci, má i v relativně malých dávkách embryoletní účinek u laboratorních zvířat; byly pozorovány anomálie urogenitálního traktu a feminizace samčích plodů. Tyto účinky lze považovat za druhově specifické.

Chloramdinon-acetát vykazoval embryoletní účinky u králíků, potkanů a myší. Teratogenita byla také pozorována u králíků při embryotoxických dávkách a u myší již při nejnižších testovaných dávkách (1 mg/kg/den). Významnost těchto zjištění pro podávání u lidí není jasná.

Předklinické údaje získané na základě konvenčních studií chronické toxicity, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu neodhalily žádná zvláštní rizika pro člověka kromě těch již popsanych v ostatních bodech tohoto souhrnu údajů o přípravku.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

Monohydrát laktosy
kukuřičný škrob
povidon K 30
magnesium-stearát

Potah tablety:

Hypromelosa
makrogol 6000
mastek
oxid titaničitý (E171)
červený oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Průhledný PVC/PVDC/Al blistr.

Velikost balení: Přípravek Clormetin je na trh dodáván v baleních obsahujících 1, 3, 4 nebo 6 blistrů.

Každý blistr obsahuje 21 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

WH-Pharma s.r.o., Kutná Hora, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

17/464/10-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

2.6.2010

10. DATUM REVIZE TEXTU

22.1.2016