

Sp. zn. sukls314545/2024

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Tanielle 0,060 mg/0,015 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna žlutá tableta obsahuje 0,060 mg gestodenu a 0,015 mg ethinylestradiolu.
Jedna bílá tableta neobsahuje žádné léčivé látky.

Pomocné látky se známým účinkem:

Žluté tablety obsahují 57,61 mg monohydrátu laktózy a 0,042 mg sójového lecithinu.
Bílé tablety obsahují 70,897 mg monohydrátu laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Tanielle 0,060 mg/0,015 mg - žlutá tableta:
Kulatá, hladká potahovaná tableta o průměru 5,5 mm.

Tanielle 0,060 mg/0,015 mg - bílá tableta (placebo):
Kulatá a bikonvexní tableta o průměru 5,5 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Perorální antikoncepce.

Rozhodnutí předepsat přípravek Tanielle má být provedeno po zvážení jednotlivých současných rizikových faktorů ženy, zvláště rizikových faktorů pro žilní tromboembolismus (VTE), a toho, jaké je riziko VTE u přípravku Tanielle v porovnání s dalšími přípravky kombinované hormonální antikoncepce (CHC) (viz body 4.3 a 4.4).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Tablety se musí užívat každý den přibližně ve stejnou dobu v pořadí vyznačeném na blistru, podle potřeby se zapíjejí tekutinou. Užívání tablet je kontinuální, užívá se jedna tableta denně po dobu 28 po sobě jdoucích dnů. Tablety z dalšího blistru se začínají užívat den po poslední tabletě z předchozího

blistru. Krvácení z vysazení obvykle začíná 2. až 3. den po užití první placebo tablety (poslední řada) a nemusí být ukončeno před zahájením užívání z nového blistru.

Jak začít užívat přípravek Tanielle

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

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

- Přejít z jiného kombinovaného hormonálního kontraceptiva (kombinovaného perorálního kontraceptiva (COC), vaginálního kroužku nebo transdermální náplasti)

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

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

Žena může být převedena z pilulky s progestogenem kdykoli (z implantátu nebo z IUS v den jejich vyjmutí; z injekce v den, kdy má být aplikována další injekce), ale ve všech těchto případech je třeba doporučit použít navíc po dobu prvních 7 dnů užívání tablet bariérovou metodu kontracepce.

- Užívání po potratu v prvním trimestru

Žena může zahájit užívání přípravku Tanielle okamžitě. Další kontracepční opatření pak nejsou zapotřebí.

- Užívání po porodu nebo po potratu ve druhém trimestru

Ženě je třeba doporučit, aby zahájila užívání mezi 21. až 28. dnem po porodu nebo po potratu ve druhém trimestru. Pokud zahájí užívání později, je třeba doporučit, aby použila navíc bariérovou metodu kontracepce po dobu prvních 7 dnů užívání přípravku. Pokud však již předtím došlo k pohlavnímu styku, je třeba před skutečným zahájením užívání COC vyloučit těhotenství nebo musí žena vyčkat na první menstruační krvácení.

Kojící ženy viz bod 4.6

Postup při vynechání tablet

Tablety placebo z poslední (4.) řady blistru je možno ignorovat. Naopak, je třeba vynechané placebo tablety zlikvidovat pro zabránění neúmyslnému prodloužení fáze užívání tablet placebo. Následující rada se týká pouze **vynechání aktivních tablet**:

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

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

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

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

- 1. týden

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

- 2. týden

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

- 3. týden

Vzhledem k nadcházející placebové fázi je velké nebezpečí snížení spolehlivosti kontracepce. Přesto však upravením schématu užívání lze předejít snížení kontracepční ochrany. Bude-li se uživatelka řídit jedním z následujících dvou možných postupů, není třeba používat další kontracepční 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 kontracepční opatření po dobu 7 dnů.

1. Uživatelka musí užít poslední vynechanou tabletu okamžitě, jakmile si vzpomene, i kdyby to znamenalo užití dvou tablet současně. Poté pokračuje v užívání tablet v obvyklou dobu, dokud nevyužívá aktivní tablety. 4 placebové tablety z poslední řádky je nutno vyřadit. Užívání z následujícího blistru pak zahájí rovnou po využívání předchozího. Krvácení z vysazení se pravděpodobně dostaví až po využívání aktivních tablet z druhého blistru, ale během užívání tablet může dojít ke špinění nebo ke krvácení z průniku.

2. Ženě lze také poradit, aby přerušila užívání aktivních tablet ze stávajícího blistru. Poté má užívat placebo tablety z poslední řádky po dobu až 4 dnů – včetně dnů, kdy byly tablety vynechány, a poté začne užívat tablety z dalšího blistru.

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

Postup v případě gastrointestinálních potíží

V případě závažnějších gastrointestinálních potíží (například zvracení nebo průjmu) nemusí dojít k úplnému vstřebání a je třeba použít další kontracepční opatření. Dojde-li během 3 - 4 hodin po užití aktivní tablety ke zvracení, je třeba co nejdříve užít novou (náhradní) tabletu. Nová tableta se má, pokud možno, užít do 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“. Nechce-li žena měnit obvyklé schéma užívání tablet, musí užít zvláštní tabletu(y) z jiného blistru.

Jak oddálit krvácení

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

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

Způsob podání

Perorální podání

4.3 Kontraindikace

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

- Přítomnost nebo riziko žilního tromboembolismu (VTE)
 - žilní tromboembolismus - současný žilní tromboembolismus (léčený pomocí antikoagulancií) nebo anamnéza VTE (např. hluboká žilní trombóza [DVT] nebo plicní embolie [PE])
 - známá dědičná nebo získaná predispozice pro žilní tromboembolismus, jako je rezistence na APC (včetně faktoru V Leiden), deficit antitrombinu III, deficit proteinu C, deficit proteinu S
 - velký chirurgický zákrok s déletrvající imobilizací (viz bod 4.4)
 - vysoké riziko žilního tromboembolismu v důsledku přítomnosti více rizikových faktorů (viz bod 4.4).
- Přítomnost nebo riziko arteriálního tromboembolismu (ATE)
 - arteriální tromboembolismus - současný arteriální tromboembolismus, anamnéza arteriálního tromboembolismu (např. infarkt myokardu) nebo prodromální stav (např. angina pectoris);
 - cerebrovaskulární onemocnění - současná cévní mozková příhoda, anamnéza cévní mozkové příhody nebo prodromálního stavu (např. tranzitorní ischemická ataka, TIA)
 - známá hereditární nebo získaná predispozice k arteriálnímu tromboembolismu, jako je hyperhomocysteinémie a antifosfolipidové protilátky (antikardiolipinové protilátky, lupus antikoagulans)

- anamnéza migrény s fokálními neurologickými příznaky
- vysoké riziko arteriálního tromboembolismu v důsledku vícečetných rizikových faktorů (viz bod 4.4) nebo přítomnosti jednoho závažného rizikového faktoru, jako je:
 - diabetes mellitus s cévními příznaky
 - závažná hypertenze
 - závažná dyslipoproteinémie
- Přítomnost nebo anamnéza závažného onemocnění jater až do navrácení jaterních funkcí k normálu
- Přítomnost nebo anamnéza jaterních nádorů (benigních nebo maligních)
- Znamé nebo suspektní malignity ovlivnitelné pohlavními hormony (např. genitální orgány či prsy)
- Nediagnostikované vaginální krvácení
- Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- Pacienti s alergií na sóju

Přípravek Tanielle je kontraindikovaný 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

Obecná

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

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

V případě zhoršení nebo prvního výskytu jakéhokoli z těchto stavů nebo rizikových faktorů má být ženě doporučeno, aby kontaktovala svého lékaře, který stanoví, zda má užívání přípravku Tanielle ukončit. V případě podezření nebo prokázání výskytu VTE nebo ATE je potřeba podávání CHC přerušit. V případě nasazení antikoagulační léčby je potřeba zahájit podávání vhodné alternativní antikoncepce vzhledem k teratogenitě antikoagulační léčby (kumariny).

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 Tanielle mohou mít až dvakrát vyšší úroveň rizika. Rozhodnutí používat jakýkoli přípravek jiný než ten, který má nejnižší riziko VTE, má být učiněno po diskuzi se ženou, aby se zajistilo, že rozumí riziku VTE u přípravku Tanielle, 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 trvajícím 4 týdny nebo déle.**

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

Odhaduje se¹, že z 10 000 žen, které používají CHC obsahující gestoden, se u 9 až 12 žen vyvine VTE během jednoho roku; v porovnání s přibližně 6 případy² u žen, které používají CHC obsahující levonorgestrel.

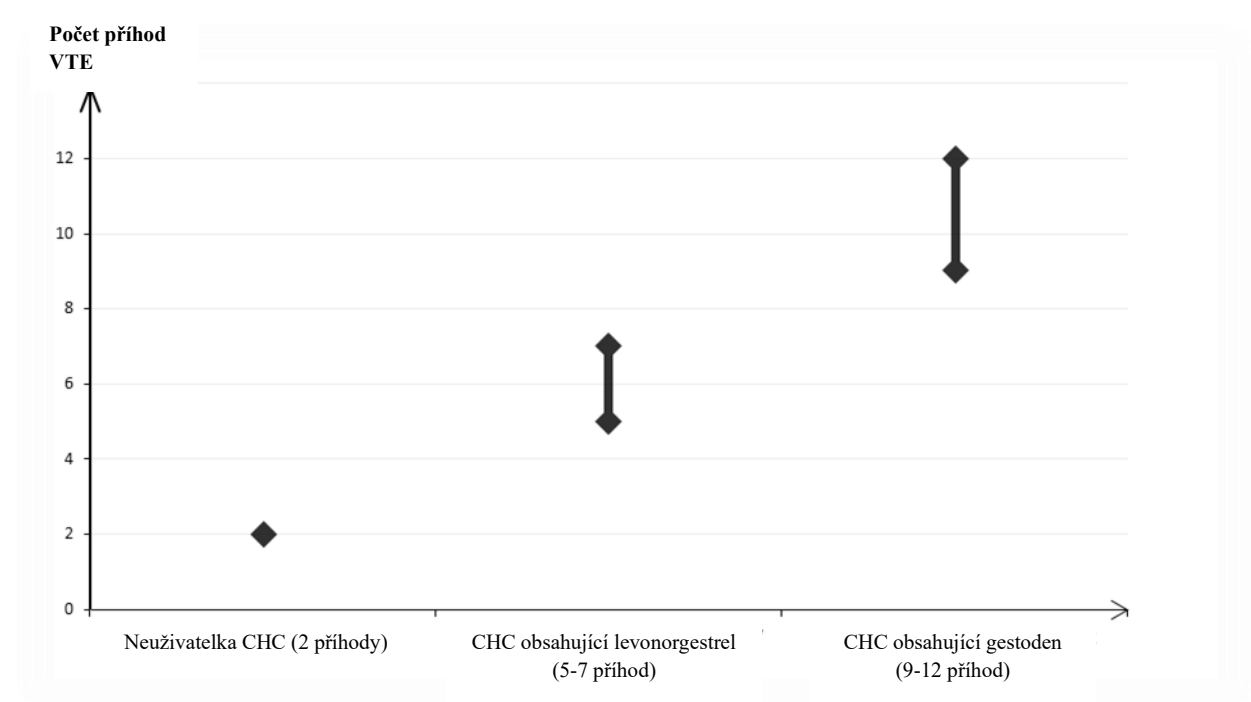
V obou případech je tento počet VTE za rok menší než počet očekávaný u žen během těhotenství nebo po porodu.

VTE může být fatální v 1-2 % případů.

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

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

Počet příhod VTE na 10 000 žen za rok



Extrémně vzácně byly hlášeny případy trombózy u uživatelek CHC v jiných krevních cévách, např. hepatických, mesenterických, 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 Tanielle 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, nesmí 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 užívání pilulky (v případě plánovaného chirurgického výkonu minimálně 4 týdny předem) a nezačínat užívání do dvou týdnů po kompletní remobilizaci. Má se použít další antikoncepční metoda pro zabránění nechtěnému těhotenství. Antitrombotická léčba má být zvážena, pokud přípravek Tanielle nebyl předem vysazen.
Poznámka: dočasná imobilizace, včetně cestování letadlem > 4 hodiny může být také rizikovým faktorem VTE, zvláště u žen s dalšími rizikovými faktory.	
Pozitivní rodinná anamnéza (žilní tromboembolismus kdykoli u sourozence nebo rodiče, zvláště v relativně nízkém věku, např. do 50 let věku).	Pokud je suspektní hereditární predispozice, 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 naléhavou lékařskou péči a informovala lékaře, že užívá CHC.

Příznaky hluboké žilní trombózy (DVT) mohou zahrnovat:

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

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 světle modré zbarvení končetin.

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

Riziko arteriálního tromboembolismu (ATE)

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

Rizikové faktory ATE

Riziko arteriálních tromboembolických komplikací nebo cerebrovaskulární příhody u uživatelů CHC se zvyšuje u žen s rizikovými faktory (viz tabulka). Přípravek Tanielle 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, nesmí 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, hyperhomocysteinemie, chlopenní srdeční vada a fibrilace síní, dyslipoproteinemie a systémový lupus erytematodes.
--	--

Příznaky ATE

V případě příznaků má 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, horní nebo dolní končetiny, 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

Rakovina prsu

Metaanalýza výsledků 54 mezinárodních studií prokazuje mírně zvýšené riziko diagnostikované rakoviny prsu u žen užívajících perorální antikoncepci. Toto zvýšené riziko patrně nezávisí na délce trvání užívání. Toto zvýšené riziko je přechodné a mizí po 10 letech od ukončení užívání perorální antikoncepce.

Je možné, že pravidelnější klinické sledování žen užívajících perorální antikoncepci a s ním spojená zvýšená pravděpodobnost časnější diagnózy může hrát důležitou roli ve vyšším počtu diagnostikovaných případů rakoviny prsu.

Protože rakovina prsu je u žen do 40 let věku vzácná, zvýšení počtu diagnostikovaných případů u žen, které užívají nebo užívaly COC, je malé v porovnání s celoživotním rizikem rozvoje rakoviny prsu. U uživatelék perorální antikoncepce bývá diagnostikovaná rakovina prsu klinicky méně rozvinutá než u žen, které nikdy perorální antikoncepci neužívaly.

Karcinom děložního čípku

V některých epidemiologických studiích bylo hlášeno zvýšené riziko karcinomu děložního čípku při dlouhodobém užívání COC. Stále však pokračují diskuze o tom, do jaké míry jsou tyto nálezy způsobeny rozdíly v sexuální chování a dalšími faktory, jako je například lidský papillomavirus (HPV). Publikovaná data neohrožují užívání perorální antikoncepce, jelikož se zdá, že výhody převažují nad potenciálními riziky.

Perorální antikoncepce navíc snižuje riziko karcinomu ovarií a endometria.

Jaterní neoplazie/jaterní onemocnění

Ve vzácných případech byly u uživatelky COC hlášeny benigní nádory jater (např. fokální nodulární hyperplazie, adenom jater), a ještě vzácněji maligní nádory jater. V ojedinělých případech tyto tumory vedly k život ohrožujícímu nitrobršíšnému krvácení.

Výskyt nebo zhoršení cholestázy byly hlášeny v průběhu těhotenství nebo v průběhu užívání COC, ale důkazy o souvislosti s užíváním COC jsou nepřekážné.

V souvislosti s užíváním COC byly hlášeny hepatální a hepatobiliární poruchy. Akutní nebo chronické poruchy jaterních funkcí mohou vyžadovat přerušování užívání COC, dokud se parametry jaterních funkcí nevrátí k normálu.

Bolest hlavy

Nástup nebo exacerbace migrény nebo rozvoj bolesti hlavy s novými příznaky, které se opakují, přetrvávají nebo jsou závažné, vyžadují přerušování užívání COC a vyšetření příčiny.

Hypertenze

U žen užívajících COC byl hlášen zvýšený krevní tlak, i když méně často. U žen s hypertenzí, s hypertenzí v anamnéze nebo s onemocněním spojeným s hypertenzí (včetně některých onemocnění ledvin) může být vhodnější jiná metoda antikoncepce. V těchto případech se při užívání COC doporučuje pečlivé sledování a v případě významného zvýšení krevního tlaku má být užívání COC přerušeno.

Ostatní

Lékařské vyšetření/konzultace

Před prvním zahájením nebo znovuzahájením léčby přípravkem Tanielle má být získána kompletní anamnéza (včetně rodinné anamnézy) a musí být vyloučeno těhotenství. Má se změřit krevní tlak a má být provedeno fyzikální 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 Tanielle v porovnání s dalšími typy CHC, na příznaky VTE a ATE, známé rizikové faktory a co má dělat v případě suspektní trombózy.

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

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

V klinických studiích byla u 7 % cyklů pozorována amenorea, která neměla souvislost s těhotenstvím (vyskytla se u 24 % žen v průběhu celé doby trvání klinických studií) a 3,6 % žen mělo více po sobě jdoucích cyklů s amenoreou. Z důvodu amenorey přestalo užívat antikoncepci pouze 1 % žen.

Pokud při správném užívání přípravku Tanielle dojde k cyklu s amenoreou, nevyžaduje to přerušování

užívání ani provedení těhotenského testu. Pokud nebyl přípravek Tanielle správně užíván nebo pokud se amenorea objeví po dlouhém období pravidelného menstruačního krvácení, je třeba vyloučit těhotenství.

Nepravidelné krvácení (špinění nebo krvácení z průniku) se může vyskytnout u všech COC, zvláště v prvních měsících užívání. Vyšetření nepravidelného krvácení má tedy smysl až po adaptační fázi, tedy asi po třech cyklech.

Pokud nepravidelné krvácení přetrvává nebo se objeví po období pravidelných cyklů, mají být zváženy nehormonální příčiny a využity vhodné diagnostické metody k vyloučení zhoubného onemocnění nebo těhotenství. Další diagnostické metody mohou zahrnovat i kyretáž.

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

Během užívání COC byly hlášeny případy deprese. Ženy s depresí v anamnéze, které užívají COC, mají být pečlivě sledovány.

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.

Pokud se v průběhu těhotenství nebo při předchozím užívání COC vyskytlo melasma/chloasma, je třeba se vyhýbat slunečnímu záření, aby se minimalizovalo riziko jejich exacerpace.

Průjem a/nebo zvracení může snížit absorpci hormonů COC (viz bod 4.2).

Tento léčivý přípravek obsahuje laktózu.

Pacientky se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, hereditárním deficitem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento léčivý přípravek užívat.

Přípravek Tanielle obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Pozn.: mají být konzultovány odborné informace k doprovodné léčbě, aby byly zjištěny možné interakce.

- Vliv dalších léčivých přípravků na přípravek Tanielle

Interakce se mohou objevit s léčivými přípravky, 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.

Management

Indukci enzymů lze pozorovat již po několika dnech léčby. Maximální indukce enzymů je obvykle pozorována v průběhu několika týdnů. Po ukončení užívání léčivého přípravku může enzymová indukce přetrvávat po dobu přibližně 4 týdnů.

Krátkodobá léčba

Ženy, které se léčí některým z enzym-indukujících léčivých přípravků, mají dočasně používat bariérovou nebo jinou metodu kontracepce navíc k perorálnímu kombinovanému kontraceptivu (COC). Bariérová

metoda se musí používat po celou dobu současného užívání léčivého přípravku a po dobu 28 dní po jeho vysazení. Pokud se konkomitantní léčivý přípravek užívá déle než po ukončení užívání aktivních tablet v blistrovém balení COC, musí být placebo tablety zlikvidovány a má se začít užívat další balení COC.

Dlouhodobá léčba

Ženám, které dlouhodobě užívají některý z léčivých přípravků indukujících enzymy, má být doporučena jiná antikoncepční metoda.

Následující interakce byly hlášeny v literatuře.

Látky zvyšující clearance COC (snižující účinnost COC indukci enzymů), např.:

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

Látky s variabilním účinkem na clearance COC:

Při současném užívání s COC mohou četné kombinace inhibitorů HIV proteázy a non-nukleosidových inhibitorů reverzní transkriptázy, včetně kombinací s HCV inhibitory, zvyšovat či snižovat plazmatické koncentrace estrogenu nebo progestinů. Konečný účinek těchto změn může být v některých případech klinicky relevantní.

Proto má být současné podání HIV/HCV léků konzultováno s cílem identifikovat potenciální interakce a jakákoli související doporučení. V případě jakékoli pochybnosti mají ženy užívající inhibitor proteáz nebo non-nukleosidový inhibitor reverzní transkriptázy použít navíc i bariérovou antikoncepční metodu.

Látky snižující clearance COC (inhibitory enzymů):

Klinická významnost možných interakcí s inhibitory enzymů není známa.

Současné užívání silných CYP3A4 inhibitorů může zvýšit plazmatické koncentrace estrogenu, progestinu nebo obou těchto látek.

Dávky etoricoxibu 60 až 120 mg/den zvyšovaly plazmatickou koncentraci ethinylestradiolu 1,4 až 1,6krát při současném užívání s kombinovanou hormonální antikoncepcí obsahující 0,035 mg ethinylestradiolu.

- Účinek přípravku Tanielle na jiné léčivé přípravky

Perorální antikoncepce může ovlivňovat metabolismus některých dalších léčivých látek. Následně se mohou buď zvyšovat (např. cyklosporin) nebo snižovat (např. lamotrigin) plazmatické a tkáňové koncentrace.

Klinická data naznačují, že ethinylestradiol inhibuje clearance CYP1A2 látek, což vede k slabému (např. theofylin) nebo střednímu (např. tizanidin) vzestupu jejich plazmatických koncentrací.

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 k zvýšení aminotransferázy (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 hladin ALT u žen užívajících

léčivé přípravky obsahující ethinylestradiol, jako je CHC (viz bod 4.3).

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

- **Laboratorní testy**

Užívání antikoncepčních steroidů může ovlivnit výsledky některých laboratorních testů, včetně biochemických parametrů jaterních, tyreoidálních, adrenálních a renálních funkcí, plasmatických hladin proteinů (vazebných), např. globulin vážící kortikosteroid a lipidové/lipoproteinové frakce, parametry metabolismu uhlohydrátů a parametry koagulace a fibrinolýzy, pokles hladiny folátů v séru. Změny však obvykle zůstávají v rozmezí normálních laboratorních hodnot.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Fertilita

Přípravek Tanielle je indikován k prevenci početí.

Těhotenství

Přípravek Tanielle není indikován během těhotenství.

Pokud žena otěhotní během užívání přípravku Tanielle, musí být další užívání ihned zastaveno.

Většina epidemiologických studií však nezaznamenala 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 Tanielle (viz bod 4.2 a 4.4).

Kojení

Laktace může být ovlivněna kombinovanými perorálními kontraceptivy, která mohou snižovat množství a měnit složení mateřského mléka. Z toho důvodu se užívání kombinovaných perorálních kontraceptiv obecně nedoporučuje, dokud matka dítě zcela neodstaví. Malá množství antikoncepčních steroidů a/nebo jejich metabolitů mohou být vylučována do mléka. Tato množství mohou dítě ovlivnit.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Vliv ethinylestradiolu/gestodenu na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyl systematicky hodnocen. Neočekává se, že by kombinace ethinylestradiol/gestoden ovlivnila schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Byly hlášeny případy závratí. Pacientky mají být opatrné, dokud se neujistí, že přípravek Tanielle tyto schopnosti neovlivňuje.

4.8 Nežádoucí účinky

Popis vybraných nežádoucích účinků

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

Souhrn bezpečnostního profilu

U žen užívajících COC byly pozorovány následující nežádoucí účinky:

Závažné nežádoucí účinky u uživatelék COC jsou uvedeny v bodu 4.4.

Výskyt amenorey byl udáván u 15 % žen během klinické studie, viz bod 4.4.

Některé nejčastěji hlášené (více než 10 %) nežádoucí příhody během studií fáze III a v poregistračním sledování u žen užívajících ethinylestradiol/gestoden jsou bolest hlavy, včetně migrén, bolest břicha, bolest prsů, citlivost prsů.

Další nežádoucí účinky byly hlášeny u žen užívajících COC:

Třída orgánových systémů	Velmi časté ≥1/10	Časté ≥1/100 až <1/10	Méně časté ≥1/1000 až <1/100	Vzácné ≥1/10000 až <1/1000	Velmi vzácné <1/10000	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
Infekce a infestace		Vaginitida, včetně kandidózy				
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)						Hepatocelulární karcinom a benigní nádory jater (např. fokální nodulární hyperplazie, adenom jater)
Poruchy imunitního systému						Anafylaktické/anafylaktoidní reakce, závažné reakce s respiračními a oběhovými příznaky a kopřivka, exacerbace příznaků dědičného a získaného angioedému
Poruchy metabolismu a výživy			Zvýšení chuti k jídlu, snížení chuti k jídlu			Porušená glukózová tolerance

Psychiatrické poruchy		Změny nálady, včetně deprese, nervozity, změny libida				
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy, včetně migrény	Závratě				Optická neuritida, zhoršená chorea
Poruchy oka						Nesnášenlivost kontaktních čoček
Cévní poruchy			Zhoršení křečových žil	Žilní tromboembolismus, arteriální tromboembolismus		
Gastrointestinální poruchy		Nauzea, zvracení, nadýmání		Pankreatitida		Ischemická kolitida, možné zhoršení zánětlivého střevního onemocnění, břišní křeče
Poruchy jater a žlučových cest				Hepatální a hepatobiliární poruchy (např. hepatitida, abnormální funkce jater), biliární litiáza ¹ a onemocnění žlučníku ²		Cholestatická žloutenka, cholestáza ¹
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Akné, vyrážka, alopecie	Chloasma, které může přetrvávat, hirsutismus			Erythema multiforme, erythema nodosum

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně						Exacerbace systémového lupus erythematoses
Poruchy ledvin a močových cest						Hemolyticko-uremický syndrom
Poruchy reprodukčního systému a prsu		Krvácení z průniku, špinění, dysmenorea, změna menstruačního krvácení, změněné cervikální ektropium a sekrece, amenorea	Sekrece z prsů, zvětšení prsů			
Vrozené, familiální a genetické vady						Exacerbace porfyrie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Retence tekutin/edém				
Vyšetření		Zvýšení tělesné hmotnosti, snížení tělesné hmotnosti	Zvýšený krevní tlak, zvýšené hladiny lipidů	Pokles hladiny folátů v séru ³		

¹COC mohou zhoršovat stávající biliární litiázu a cholestázu

²COC mohou zhoršit existující onemocnění žlučníku a mohou urychlit rozvoj těchto nemocí u žen, které byly předtím bez příznaků.

³užívání CHC může snížit hladiny folátů v séru. To může být klinicky významné, pokud žena otěhotní krátce po vysazení CHC.

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).

Popis vybraných nežádoucích účinků

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

Následující závažné nežádoucí účinky byly hlášeny u žen užívajících COC, které jsou uvedeny v bodu 4.4 „Zvláštní upozornění a opatření pro použití“:

- Hypertenze;
- Nádory jater;
- Výskyt nebo zhoršení stavů, pro které souvislost s COC není přesvědčivá, jako např. Crohnova choroba, ulcerózní kolitida, epilepsie, migréna, děložní myom, porfýrie, systémový lupus erytematodes, gestační herpes, Sydenhamova chorea, hemolyticko-uremický syndrom, cholestatická žloutenka;
- Chloasma;
- Přerušování COC může být nevyhnutelné při akutních a chronických poruchách jaterních funkcí po dobu, než se markery jaterních funkcí vrátí k normálním hodnotám;
- Exogenní estrogeny mohou vyvolat nebo zhoršit příznaky dědičného a získaného angioedému.

Frekvence diagnózy karcinomu prsu se velmi mírně zvyšuje u uživatelů OC. Karcinom prsu je vzácný u žen do 40 let věku a zvýšený počet je malý v poměru k celkovému riziku karcinomu prsu. Kauzální vztah k COC není znám. Pro další informace viz body 4.3 a 4.4.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu: Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10, webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

Nejsou žádné zkušenosti s předávkováním přípravkem Tanielle. Na základě obecných zkušeností s kombinovanými perorálními kontraceptivy jsou možnými příznaky při předávkování aktivními tabletami nauzea, zvracení a krvácení z vysazení, které se může vyskytnout i u dívek před menarche, pokud omylem užijí tento léčivý přípravek. Neexistují žádná antidota a další léčba má být symptomatická.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina (ATC): Pohlavní hormony a modulátory genitálního systému; progestiny a estrogeny, fixní kombinace

ATC kód: G03AA10

Mechanismus účinku

Celkový index Pearl (těhotenství v důsledku selhání metody + těhotenství v důsledku selhání pacienta) pro

ethinylestradiol/gestoden 15/60 µg je 0,24 (95% CI 0,04-0,57).

Antikoncepční účinek kombinovaných perorálních kontraceptiv (COC) je založen na spolupůsobení různých faktorů. Nejdůležitější z nich je inhibice ovulace a změny endometria.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Ethinylestradiol

Absorpce

Perorálně podaný ethinylestradiol je rychle a kompletně absorbován. Po podání 15µg je dosaženo nejvyšší plazmatické koncentrace okolo 30 pg/ml během 1-1,5 hodiny po podání. Ethinylestradiol podléhá extensivnímu prvnímu průchodu játry, což se projevuje velkými interindividuálními rozdíly. Biologická dostupnost je asi 45 %.

Distribuce

Ethinylestradiol má zdánlivý distribuční objem 15 l/kg a vazba na plasmatické proteiny je asi 98 %. Ethinylestradiol indukuje hepatální syntézu globulinů vázících pohlavní hormony (SHBG) a kortikoidy (CBG). Během léčby dávkou 15 µg ethinylestradiolu se plasmatická koncentrace SHBG zvyšuje z 86 asi na 200 nmol/l.

Biotransformace

Ethinylestradiol se kompletně metabolizuje (plasmatická clearance je asi 10 ml/min/kg). Metabolity jsou vylučovány močí (40 %) a stolicí (60 %).

In vitro je ethinylestradiol reverzibilním inhibitorem CYP2C19, CYP1A1 a CYP1A2, stejně jako inhibitorem založeném na mechanismu působení CYP3A4/5, CYP2C8 a CYP2J2.

Eliminace

Eliminační poločas ethinylestradiolu je asi 15 hodin. Ethinylestradiol se nevylučuje v nezměněné formě v žádném významném rozsahu. Metabolity ethinylestradiolu jsou vylučovány močí a žlučí v poměru 4:6.

Rovnovážný stav

Rovnovážný stav je dosažen během druhé poloviny léčebného cyklu a sérové hladiny ethinylestradiolu se akumuluji faktorem asi 1,4 až 2,1.

Gestoden

Absorpce

Perorálně podaný gestoden je rychle a kompletně absorbován. Absolutní biologická dostupnost je 100 %. Po perorální aplikaci jedné dávky 60 µg gestodenu je dosaženo maximálních plasmatických koncentrací 2 ng/ml asi za 60 minut. Plasmatické koncentrace jsou silně závislé na koncentraci SHBG.

Distribuce

Gestoden má zdánlivý distribuční objem 1,4 l/kg po jedné dávce 60 µg. Váže se asi z 30 % na plasmatický albumin a z 50 - 70 % na SHBG.

Biotransformace

Gestoden se rozsáhle metabolizuje v procesu metabolismu steroidů. Metabolická clearance je asi 0,8 ml/min/kg po jednorázové dávce 60 µg. Neúčinné metabolity jsou vyloučeny močí (60 %) a stolicí (40 %).

Eliminace

Zdánlivý eliminační poločas gestodenu je asi 13 hodin. Biologický poločas se prodlužuje na 20 hodin po současném podání ethinylestradiolu.

Rovnovážný stav

Po vícenásobném podání současně s ethinylestradiolem se plasmatické koncentrace zvyšují faktorem 2 - 4.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Toxikologické studie byly provedeny pro jednotlivé složky přípravku samostatně a v kombinaci.

Studie akutní toxicity na zvířatech neprokázaly riziko akutních příznaků v případech náhodného předávkování.

Studie obecné toxicity neprokázaly při opakovaném dávkování přítomnost žádných účinků, které by pro člověka mohly představovat nějaké neočekávané riziko.

Dlouhodobé studie karcinogenity po opakovaném podávání neprokázaly karcinogenní potenciál; je třeba však mít na paměti, že pohlavní steroidní hormony mají schopnost podpořit rozvoj určitých tkání na hormon-dependentní tumory.

Studie teratogenity neprokázaly žádné zvláštní riziko, pokud byla kombinace estrogenu s progestinem užívána správně; avšak v případě nevědomého podávání přípravku na začátku těhotenství je třeba užívání zastavit ihned po prokázání těhotenství.

Studie mutagenity neprokázaly žádný mutagenní potenciál ethinylestradiolu a gestodenu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Aktivní tablety (žluté tablety):

Jádro tablety:

Monohydrát laktózy
Mikrokrytalická celulóza (E460)
Draselná sůl polakrilinu
Magnesium-stearát (E572)

Potahová vrstva:

Polyvinylalkohol (E1203)
Oxid titaničitý (E171)
Sójový lecithin (E322)
Mastek (E553b)
Žlutý oxid železitý (E172)
Xanthanová klovatina (E415)

Placebo tablety (bílé tablety):

Monohydrát laktózy
Povidon K25 (E1201)
Sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A)
Koloidní bezvodý oxid křemičitý (E551)
Oxid hlinitý
Magnesium-stearát (E572)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.
Blistr uchovávejte v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Průhledný až slabě neprůhledný PVC/PVdC-Al blistr.

Velikosti balení:

1x28 (24 aktivní plus 4 placebo) potahované tablety
3x28 (24 aktivní plus 4 placebo) potahované tablety
6x28 (24 aktivní plus 4 placebo) potahované tablety

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Sandoz s.r.o., Pikrtova 1737/1a, 140 00 Praha 4 - Nusle, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

17/597/15-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 16. 12. 2015

Datum posledního prodloužení registrace: 17. 5. 2023

10. DATUM REVIZE TEXTU

2. 9. 2024