sp. zn. sukls233237/2022

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Mirelle 0,06 mg/0,015 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Každá ze 24 aktivních (žlutých) potahovaných tablet obsahuje:
0,06 mg gestodenu a 0,015 mg ethinylestradiolu.
Pomocná látka: laktosa 38 mg.

Poslední 4 (bílé) potahované tablety jsou placebo.
Pomocná látka: laktosa 38 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahované tablety - 24 žlutých kulatých bikonvexních potahovaných tablet (obsahují hormony)
- 4 bílé kulaté bikonvexní potahované tablety (neobsahují hormony)

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

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

4.2 Dávkování a způsob podání

<u>Způsob podání</u>

Perorální podání.

<u>Dávkování</u>

Jak užívat Mirelle

Potahované tablety je třeba užívat přesně podle návodu jednou denně přibližně ve stejnou denní dobu a zapít tekutinou podle potřeby. Užívání je nepřetržité. Užívá se 1 tableta denně 28 po sobě následujících dní. Každé následující balení se začíná užívat ihned po užití poslední tablety předchozího balení. Krvácení z hormonálního spádu obvykle začíná druhý až třetí den

po začátku užívání placebo tablet (bílé tablety neobsahující hormony) a nemusí být v době zahájení užívání nového balení ještě ukončeno.

Jak zahájit užívání Mirelle

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

Užívání tablet se zahájí první den přirozeného cyklu ženy (tzn. první den jejího menstruačního krvácení). Zahájit lze i během 2. - 5. dne, ale doporučuje se použít navíc během prvních 7 dnů prvního cyklu bariérovou metodu kontracepce.

■ Přechod z jiného kombinovaného hormonálního kontraceptiva (kombinované perorální kontraceptivum/COC), vaginální kroužek nebo transdermální náplast

Žena má zahájit užívání přípravku Mirelle nejlépe hned následující den po užití poslední aktivní tablety (poslední tableta obsahující hormony) předchozího kombinovaného perorálního kontraceptiva. Nejpozději však v den následující po obvyklém intervalu bez užívání tablet nebo po období užívání placebo-tablet (tablety neobsahující hormony) předchozího COC. V případě vaginálního kroužku nebo transdermální náplasti má žena začít užívat Mirelle nejlépe v den jejich odstranění a nejpozději v den, kdy by mělo dojít k jejich další aplikaci.

■ Přechod z kontracepční metody obsahující pouze progestagen (minipilulka, injekce, implantát) nebo z nitroděložního systému uvolňujícího progestagen (IUS)

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

■ Užívání po potratu v prvním trimestru

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

■ Užívání po porodu nebo po potratu ve druhém trimestru

Kojící ženy viz bod 4.6.

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 tablet. Pokud však již předtím došlo k pohlavnímu styku, je třeba před skutečným zahájením užívání COC vyloučit těhotenství nebo musí žena vyčkat na první menstruační krvácení.

Postup při vynechání tablet

Vynechání placebo tablety (bílé tablety bez hormonů) není nutné věnovat pozornost. Tableta však má být vyřazena, aby se předešlo neúmyslnému prodloužení období užívání placebo tablet. Následující rady se týkají pouze vynechání aktivních tablet (světle žluté tablety obsahující hormony).

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

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

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

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

■ 1. – 7. den

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

■ 8. – 14. den

Uživatelka musí užít poslední vynechanou tabletu okamžitě, jakmile si chybu uvědomí, i kdyby to znamenalo užití dvou tablet současně. Poté pokračuje v užívání tablet v obvyklou dobu. Pokud žena užívala tablety pravidelně po dobu 7 dnů před první vynechanou tabletou, další 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.

■ 15. – 24. den

Vzhledem k nadcházejícímu intervalu užívání placebo (bílých) tablet je velké nebezpečí snížení spolehlivosti kontracepce. Přesto však upravením schématu užívání lze předejít snížení kontracepční ochrany. Bude-li se pacientka řídit některým 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 chybu uvědomí, i kdyby to znamenalo užití dvou tablet současně. Poté pokračuje v užívání aktivních tablet v obvyklou dobu. Čtyři placebo tablety (bílé tablety bez hormonů) musí být vyřazeny. Užívání následujícího balení pak zahájí okamžitě po využívání aktivních tablet předchozího. Krvácení z vysazení se pravděpodobně dostaví až po využívání druhého balení, ale během užívání tablet může dojít ke špinění nebo intermenstruačnímu krvácení.
2. Ženě lze také poradit, aby přerušila užívání tablet ze stávajícího balení. Má následovat interval do 4 dnů bez užívání tablet včetně dnů, kdy byly tablety vynechány, a následuje užívání dalšího balení.

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

Postup v případě gastrointestinálních obtíží

V případě závažnějších gastrointestinálních obtíží nemusí dojít k úplnému vstřebání a je třeba dalších kontracepčních opatření.

Dojde-li během 3 - 4 hodin po užití aktivní tablety (žluté tablety obsahující hormony) ke zvracení, lze aplikovat postup při vynechání tablety uvedený v bodu 4.2. Nechce-li žena měnit obvyklé schéma užívání tablet, musí užít zvláštní tabletu(y) z jiného balení.

Jak posunout nebo oddálit krvácení

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

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

Zvláštní skupiny uživatelek

Pediatrická populace
Přípravek Mirelle je indikován pro použití pouze po menarche.

Starší ženy
Neuplatňuje se. Přípravek Mirelle není indikován po menopauze.

Porucha funkce jater
Přípravek Mirelle je kontraindikován u žen s těžkou poruchou funkce jater. Viz také bod 4.3 Kontraindikace.

Porucha funkce ledvin
Použití přípravku Mirelle u žen s poruchou funkce ledvin nebylo sledováno. Dostupná data nenaznačují nutnost změny v užívání u této populace.

4.3 Kontraindikace

Kombinovaná hormonální antikoncepce (CHC) je kontraindikovaná 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 výkon 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 hyperhomocysteinemie 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 dyslipoproteinemie.
- Těžké jaterní onemocnění až do navrácení jaterních funkcí k normálním hodnotám .
- Existující jaterní tumory nebo jejich výskyt v anamnéze (benigní či maligní).
- Přítomnost pohlavními steroidy ovlivnitelných malignit (pohlavních orgánů nebo prsů) nebo podezření na ně.
- Vaginální krvácení s nediagnostikovanou příčinou.
- Těhotenství nebo podezření na ně.
- Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1

Přípravek Mirelle 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, má být vhodnost přípravku Mirelle 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 by měla užívání přípravku Mirelle ukončit.

Riziko žilního tromboembolismu (VTE)

Užívání jakékoli kombinované hormonální kontracepce (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 Mirelle mohou mít až dvakrát vyšší úroveň rizika. Rozhodnutí používat jakýkoli přípravek jiný než ten, který má nejnižší riziko VTE, má být učiněno po diskusi se ženou, aby se zajistilo, že rozumí riziku VTE u přípravku Mirelle, 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).

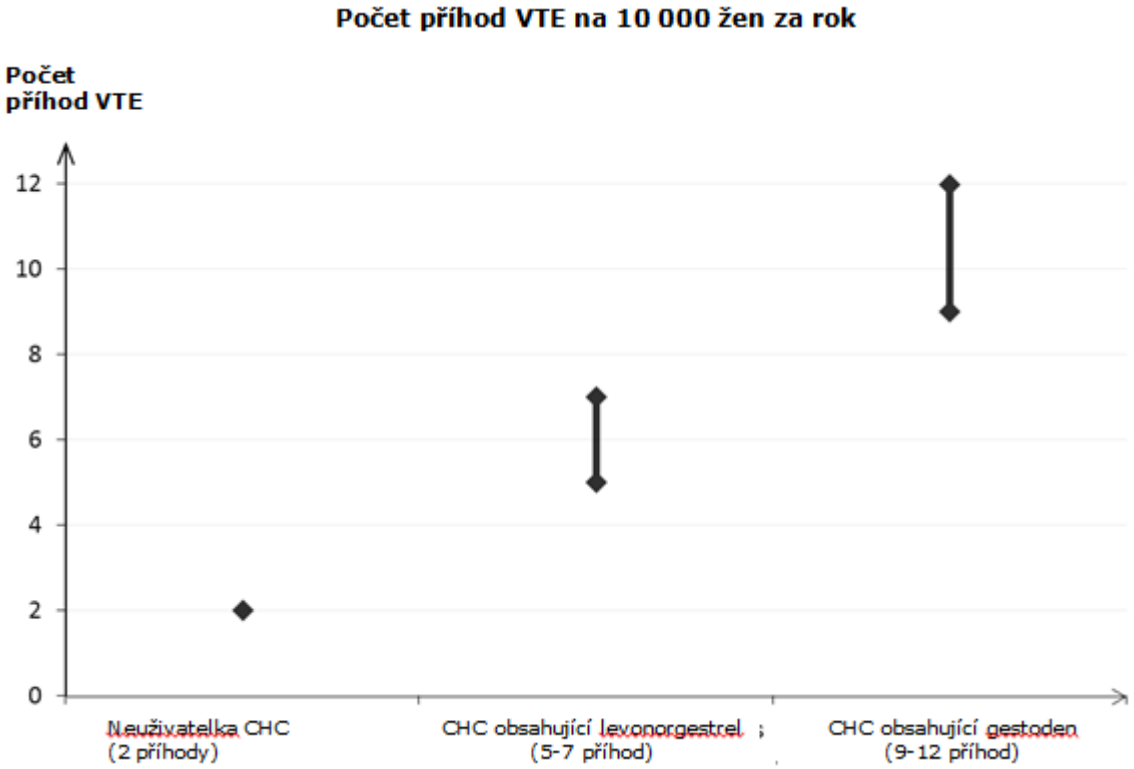
Odhaduje se[1] , že z 10 000 žen, které používají CHC obsahující gestoden se u 9 až 12 žen vyvine VTE během jednoho roku; v porovnání s přibližně 6[2] případy u žen, které používají CHC obsahující levonorgestrel.

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

VTE může být fatální v 1-2 % případů.

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

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



Extrémně vzácně byla hlášena trombóza u uživatelek CHC v dalších cévách, např. jaterních, mezenterických, renálních, cerebrálních 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 Mirelle je kontraindikován, pokud má žena více rizikových faktorů, které pro ni představují vysoké riziko žilní trombózy (viz bod 4.3). Pokud má žena více než jeden rizikový faktor, je možné, že zvýšení rizika je vyšší než součet jednotlivých faktorů - v tomto případě má být zváženo její celkové riziko VTE. Pokud je poměr přínosů a rizik považován za negativní, nemá být CHC předepisována (viz bod 4.3).

Tabulka: Rizikové faktory VTE

Rizikový faktor	**Poznámka**
Obezita (index tělesné hmotnosti nad 30 kg/m²)	Při zvýšení BMI se významně zvyšuje riziko. Zvláště důležité je zvážit, zda jsou také přítomny další rizikové faktory.
Prodloužená imobilizace, velký chirurgický výkon, jakýkoli chirurgický výkon na dolních končetinách a pánvi, neurochirurgický výkon nebo větší trauma.	V těchto situacích je doporučeno ukončit užívání pilulky (v případě plánovaného chirurgického výkonu minimálně 4 týdny předem) a nezahajovat užívání do dvou týdnů po kompletní remobilizaci. Má se použít další kontracepční metoda pro zabránění nechtěnému těhotenství. Antitrombotická léčba má být zvážena, pokud

Poznámka: dočasná imobilizace, včetně cestování letadlem > 4 hodiny může být také rizikovým faktorem VTE, zvláště u žen s dalšími rizikovými faktory	přípravek Mirelle nebyl předem vysazen.
Pozitivní rodinná anamnéza (žilní tromboembolismus kdykoli u sourozence nebo rodiče, zvláště v relativně nízkém věku např. do 50 let věku).	Pokud je suspektní hereditární predispozice, má být žena před rozhodnutím o používání jakékoli CHC odeslána k odborníkovi na konzultaci
Další onemocnění související s VTE	Zhoubné onemocnění, systémový lupus erythematodes, hemolyticko-uremický syndrom, chronické zánětlivé onemocnění střev (Crohnova choroba nebo ulcerózní kolitida) a srpkovitá anemie
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 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 chodidla nebo podél žíly v dolní končetině;
- bolest nebo citlivost v dolní končetině, která může být pociťována pouze vstoje 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 uživatelek CHC se zvyšuje u žen s rizikovými faktory (viz tabulka). Přípravek Mirelle je kontraindikován, pokud má žena jeden závažný rizikový faktor nebo více rizikových faktorů ATE, které pro ni představují riziko arteriální trombózy (viz bod 4.3). Pokud má žena více než jeden rizikový faktor, je možné, že zvýšení rizika je vyšší než součet jednotlivých faktorů - v tomto případě má být zváženo její celkové riziko. Pokud je poměr přínosů a rizik považován za negativní, nemá být CHC předepisována (viz bod 4.3).

Tabulka: Rizikové faktory ATE

Rizikový faktor	**Poznámka**
Vyšší věk	Zvláště nad 35 let
Kouření	Ženě má být doporučeno, aby nekouřila, pokud chce používat CHC. Ženám ve věku nad 35 let, které dále kouří, má být důrazně doporučeno, aby používaly jinou metodu antikoncepce.
Hypertenze	
Obezita (index tělesné hmotnosti nad 30 kg/m²)	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 erythematodes.

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, paže 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.

- Nádory

Nejvýznamnějším rizikovým faktorem pro karcinom děložního hrdla je přetrvávající infekce HPV (human papilloma virus). V některých epidemiologických studiích bylo naznačeno, že dlouhodobé užívání kombinovaných perorálních kontraceptiv (COC) může dále přispívat k tomuto zvýšenému riziku. Dosud však stále pokračují spory o tom, do jaké míry lze tento výsledek vztahovat k dalším zjištěným faktorům, např. screeningovému vyšetřování děložního hrdla a sexuálnímu chování, včetně používání bariérové kontracepce.

Meta-analýza z 54 epidemiologických studií hovoří o lehce zvýšeném relativním riziku (RR = 1,24) diagnózy karcinomu prsu u žen, které právě užívají COC. Toto zvýšené riziko postupně klesá během 10 let po ukončení užívání COC. Vzhledem k tomu, že karcinom prsu je vzácný u žen do 40 let, zvýšení počtu diagnostikovaných karcinomů prsu u současných a dřívějších uživatelek COC je malé ve vztahu k celkovému riziku karcinomu prsu. Tyto studie neposkytují důkaz kauzality. Příčinou pozorovaného zvýšení rizika karcinomu prsu u uživatelek COC může být časnější diagnóza, biologický účinek COC nebo kombinace obojího. Karcinom prsu diagnostikovaný u současných nebo minulých uživatelek bývá klinicky méně pokročilý než u žen, které COC nikdy neužívaly.

V ojedinělých případech byly u uživatelek COC diagnostikovány benigní jaterní tumory a ještě vzácněji maligní jaterní tumory. Vzácně byly tyto tumory příčinou život ohrožujícího nitrobřišního krvácení. Objeví-li se silná bolest v nadbřišku, zvětšení jater nebo známky

nitrobřišního krvácení u ženy užívající COC, je třeba v diferenciální diagnóze vzít v úvahu možnost hepatálního tumoru.

Maligní nádory mohou způsobit život ohrožující stav nebo dokonce končit fatálně.

- Ostatní stavy

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

Přestože bylo u mnoha žen užívajících COC zaznamenáno lehké zvýšení krevního tlaku, klinicky významný vzestup je vzácný. Pokud se však v průběhu užívání COC rozvine klinicky signifikantní hypertenze, je lépe, když v rámci opatrnosti lékař kombinované perorální kontraceptivum vysadí a léčí hypertenzi. Uzná-li lékař za vhodné, lze COC opět nasadit, pokud je antihypertenzní terapií dosaženo normálních hodnot krevního tlaku.

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

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

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

Přestože COC mohou mít vliv na periferní inzulínovou rezistenci a na glukózovou toleranci, neexistuje důkaz, že u diabetiček užívajících nízkodávkovaná COC (obsahujících <0,05 mg ethinylestradiolu) je nutné měnit terapeutický režim pro diabetes. V každém případě však diabetičky užívající COC musí být pečlivě sledovány.

S užíváním COC může mít souvislost Crohnova choroba a ulcerózní kolitida.

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.

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

Pacientky se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento přípravek užívat.

Lékařské vyšetření/konzultace

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

Žena má také být informována, aby si pečlivě přečetla příbalovou informaci pro uživatele 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 infekcí virem HIV (AIDS) a dalšími sexuálně přenosnými chorobami.

Snížení účinnosti

Účinnost kombinovaných perorálních kontraceptiv může být snížena například při vynechání tablety (bod 4.2), v případě gastrointestinálních poruch (bod 4.2), nebo při současném užívání dalších léků (bod 4.5)

Snížení kontroly cyklu

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

Pokud nepravidelné krvácení pokračuje nebo se objeví po období pravidelných cyklů, pak je třeba uvážit možnost nehormonální příčiny a provést odpovídající diagnostické kroky k vyloučení malignity nebo těhotenství. Mohou zahrnovat i kyretáž.

U některých žen nemusí dojít během intervalu bez užívání tablet ke krvácení z vysazení. Je-li COC užíváno podle pokynů popsaných v bodu 4.2, je nepravděpodobné, že je žena těhotná. Pokud však COC nebylo užíváno před prvním vynechaným krvácením pravidelně nebo nedošlo-li ke krvácení z vysazení dvakrát, je třeba před dalším užíváním COC vyloučit těhotenství.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

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

Vliv jiných léčivých přípravků na přípravek Mirelle

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.

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.

Ženy léčené některým z těchto léků mají dočasně používat bariérovou metodu kontracepce navíc k perorálnímu kombinovanému kontraceptivu (COC) nebo si vybrat jinou metodu kontracepce. Bariérová metoda má být používána v průběhu léčby přípravkem a následujících 28 dnů po jejím ukončení. Pokud léčba zasáhne do období ukončení užívání tablet COC ze stávajícího balení, pak další balení COC má být načato bez obvyklého intervalu bez užívání tablet.

Látky zvyšující clearance kombinovaných kontraceptiv (snižující účinnost COC enzymovou indukcí) např.: fenytoin, barbituráty, primidon, karbamazepin, rifampicin, a zřejmě také oxkarbazepin, topiramat, felbamát, griseofulvin a přípravky obsahující třezalku tečkovanou.

Látky s různým účinkem na clearance COC, např.:
Podávají-li se souběžně s kombinovanými kontraceptivy, mnoho inhibitorů HIV/HCV proteázy a nenukleosidových inhibitorů reverzní transkriptázy může zvyšovat nebo snižovat plazmatické koncentrace estrogenu nebo progestagenu. Tyto změny mohou být v některých případech klinicky významné.

Látky snižující clearance COC (enzymové inhibitory)
Silné a střední inhibitory CYP3A4 jako azolová antimykotika (např. itrakonazol, vorikonazol, flukonazol), verapamil, makrolidy (např. klarithromycin, erythromycin), diltiazem a grapefruitový džus mohou zvýšit plazmatickou koncentraci estrogenu nebo progestagenu nebo obou hormonů.

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

Vliv kombinovaných kontraceptiv na jiné léčivé přípravky

Perorální kombinovaná kontraceptiva mohou ovlivňovat metabolismus některých jiných léků. Tudíž jejich plazmatické a tkáňové koncentrace mohou být buď zvýšeny (např. cyklosporin) nebo sníženy (lamotrigin).

In vitro je ethinylestradiol reverzibilní inhibitor CYP2C19, CYP1A1 a CYP1A2 a pevně vázaný inhibitor CYP3A4/5, CYP2C8, a CYP2J2. V klinických studiích podávání hormonálního kontraceptiva obsahujícího ethinylestradiol nevedlo k žádnému nebo jen mírnému vzestupu plazmatické koncentrace substrátů CYP3A4 (např. midazolamu) zatímco plazmatické koncentrace substrátů CYP1A2 se mohou zvýšit mírně (např. theofylin) nebo středně (např. melatonin a tizanidin).

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 5násobek horní hranice normálních hodnot (ULN) výrazně častěji u žen, které užívaly 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 Mirelle před zahájením léčby těmito kombinovanými léčebnými režimy převést na alternativní antikoncepční metodu (např. kontracepci obsahující jen gestagen nebo nehormonální metody antikoncepce). Přípravek Mirelle je možné znovu začít užívat 2 týdny po ukončení léčby těmito kombinovanými léčebnými režimy.

Jiné formy interakce

- Laboratorní vyšetření

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství
Mirelle se nemá užívat během těhotenství. Pokud během užívání Mirelle dojde k těhotenství, další užívání musí být ukončeno. Rozsáhlé epidemiologické studie však nezaznamenaly zvýšené riziko vrozených vad u dětí narozených ženám užívajícím kombinovaná perorální kontraceptiva před otěhotněním, ani teratogenní vliv kombinovaných perorálních kontraceptiv nezáměrně užívaných v časném těhotenství.

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

Kojení
Kojení může být ovlivněno 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. Malé množství kontracepčních steroidů a/nebo jejich metabolitů může být vylučováno do mléka.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Mirelle nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Tabulkový přehled nežádoucích účinků hlášených při užívání COC

Nežádoucí účinky jsou seřazeny podle kategorií frekvencí:
Velmi časté ≥ 1/10

Časté ≥ 1/100 a < 1/10
Méně časté ≥ 1/1 000 a < 1/100
Vzácné ≥ 1/10 000 a < 1/1 000
Velmi vzácné < 1/10 000
Není známo z dostupných údajů nelze určit

Třídy orgánových systémů	**Nežádoucí účinky**
Infekce a infestace	
Časté	Zánět pochvy včetně vaginální kandidózy
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)	
Velmi vzácné	Hepatocelulární karcinom
Poruchy imunitního systému	
Vzácné	Anafylaktické/anafylaktoidní reakce, včetně velmi vzácných případů kopřivky, angioedém a závažné reakce s respiračními a oběhovými příznaky
Velmi vzácné	Exacerbace systémového lupus erythematodes
Není známo	Exacerbace příznaků dědičného a získaného angioedému
Poruchy metabolismu a výživy	
Časté	Změny tělesné hmotnosti (zvýšení nebo snížení)
Méně časté	Změny hladin sérových lipidů, včetně hypertriacylglycerolemie, změny chuti k jídlu (zvýšení nebo snížení)
Vzácné	Snížení sérové hladiny kyseliny listové*, Intolerance glukózy
Velmi vzácné	Exacerbace porfyrie
Psychiatrické poruchy	
Časté	Změna nálady včetně deprese, změny libida
Poruchy nervového systému	
Velmi časté	Bolest hlavy, včetně migrény
Časté	Nervozita, závrať
Velmi vzácné	Exacerbace chorey
Poruchy oka	
Vzácné	Nesnášenlivost kontaktních čoček
Velmi vzácné	Neuritida optiku**, trombóza cév sítnice
Srdeční poruchy	

Méně časté	Zvýšení krevního tlaku
Cévní poruchy	
Vzácné	Žilní tromboembolismus (VTE), arteriální tromboembolismus (ATE)
Velmi vzácné	Zhoršení křečových žil
Gastrointestinální poruchy	
Časté	Nauzea, zvracení, bolest břicha
Méně časté	Křeče břicha, nadýmání
Velmi vzácné	Pankreatitida, ischemická kolitida
Není známo	Zánětlivé onemocnění střev (Crohnova choroba, ulcerózní kolitida)
Poruchy jater a žlučových cest	
Vzácné	Cholestatická žloutenka
Velmi vzácné	Onemocnění žlučníku, včetně cholelitiázy***
Není známo	Hepatocelulární poškození (např. hepatitida**,** porucha funkce jater)
Poruchy kůže a podkožní tkáně	
Časté	Akné
Méně časté	Exantém, chloasma, která může přetrvávat, hirsutismus, alopecie
Vzácné	Erythema nodosum
Velmi vzácné	Erythema exsudativum multiforme
Poruchy ledvin a močových cest	
Velmi vzácné	Hemolyticko-uremický syndrom
Poruchy reprodukčního systému a prsu	
Velmi časté	Krvácení z průniku/špinění
Časté	Bolest prsů, citlivost prsů, zvětšení prsů, výtok, dysmenorea, změna menstruačního krvácení, změna ektropia děložního čípku a sekrece, amenorea
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Velmi časté	Retence tekutin

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

** Zánět očního nervu může vést k částečnému nebo úplnému oslepnutí.

*** CHC může zhoršit existující poruchy žlučníku a může urychlit rozvoj těchto onemocnění u žen, které byly předtím bez příznaků.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky s velmi nízkou frekvencí nebo opožděným nástupem symptomů, které mají vztah ke skupině kombinovaných perorálních kontraceptiv, jsou uvedeny níže (viz také "Kontraindikace" a „Zvláštní upozornění a opatření pro použití").

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.

Tumory

- U uživatelek perorální kontracepce je velmi mírně zvýšena frekvence rakoviny prsu. Protože rakovina prsu je vzácná u žen pod 40 let věku, počet případů navíc je malý ve vztahu k celkovému riziku rakoviny prsu. Kauzální vztah ke kombinovaným perorálním kontraceptivům není znám.
- Tumory jater (benigní a maligní)

Ostatní stavy

- Ženy s hypertriacylglycerolemií (zvýšené riziko pankreatitidy během užívání COC)
- Hypertenze
- Výskyt nebo zhoršení stavů, kde spojitost s COC není jasná: žloutenka a/nebo pruritus související s cholestázou, tvorba žlučových kamenů, porfyrie, systémový lupus erythematodes, hemolyticko-uremický syndrom, Sydenhamova chorea, herpes gestationis, ztráta sluchu způsobená otosklerózou
- Poruchy funkce jater
- Změny glukózové tolerance nebo periferní inzulínové rezistence
- Crohnova choroba, ulcerózní kolitida
- Chloasma

Interakce

Krvácení z průniku a/nebo selhání kontracepce může být následkem interakcí jiných léků (enzymových induktorů) s perorálními kontraceptivy (viz bod „Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce").

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 prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48
100 41 Praha 10
Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Nejsou žádné zprávy o vážných škodlivých účincích z předávkování. Při požití aktivních tablet se mohou vyskytnout tyto příznaky: nauzea, zvracení a krvácení z vysazení. Krvácení z vysazení se může objevit i u mladých dívek, které ještě nemají menstruaci, a které náhodně užily tento přípravek. Neexistují žádná antidota a další léčba má být symptomatická.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: hormonální kontraceptiva k systémové aplikaci, progestiny a estrogeny, fixní kombinace.
ATC kód: G03AA10.

Kontracepční účinek kombinovaných perorálních kontraceptiv (COC) je založen na spolupůsobení různých faktorů. Nejdůležitější z nich je inhibice ovulace a změna v cervikální sekreci.
Pokud se COC užívají důsledně a správně, pravděpodobné selhání je 0,1% ročně, ale míra selhání během obvyklého použití je 5 % ročně pro všechny druhy perorální antikoncepce. Účinnost většiny metod antikoncepce závisí na spolehlivosti, s níž jsou používány. Selhání je pravděpodobnější, jestliže se vynechá užití tablet.

Kromě ochrany proti otěhotnění poskytují COC další výhody, které vedle negativních vlastností (viz Upozornění a opatření pro použití, Nežádoucí účinky) mohou být užitečné v rozhodování, zda zvolit tuto metodu kontracepce. Cyklus je pravidelnější, menstruace je často méně bolestivá a krvácení je slabší. Díky tomu může dojít ke snížení výskytu deficitu železa.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

- Gestoden

Absorpce
Gestoden se rychle a úplně absorbuje z gastrointestinálního traktu. Po perorální aplikaci má téměř úplnou biologickou dostupnost (99%). Maximální koncentrace v séru 2-6 mg/ml se dosáhne přibližně hodinu po užití.

Distribuce
V séru se gestoden primárně váže (50-70 %) na proteiny (SHBG) a v menší míře na albumin. Pouze minimální podíl gestodenu (1-2 %) je v plazmě přítomen ve formě volné látky. Ta má obzvláště vysokou afinitu ke specifické vazbě na SHBG. Po opakovaném podání je možno v plazmě pozorovat akumulaci gestodenu. Ustáleného stavu látky se dosahuje ve druhé polovině léčebného cyklu.

Biotransformace
Gestoden je plně metabolizován redukcí 3-keto skupiny a Δ-4 dvojné vazby a postupnou hydroxylací. Průměrná clearance séra je 0,8 – 1,0 ml/min/kg. Přítomnost gestodenu neměla žádný signifikantní účinek na kinetiku ethinylestradiolu při současném podání gestodenu s ethinylestradiolem.

Eliminace
Sérové hladiny gestodenu se snižují ve dvou fázích. Celkový poločas eliminace gestodenu je přibližně 17-20 hodin. Po opakovaném perorálním podání se zvyšuje celkový poločas gestodenu na 20-28 hodin. Metabolity gestodenu jsou vyloučeny z velké míry močí a dále stolicí.

- Ethinylestradiol

Absorpce
Ethinylestradiol se rychle a úplně absorbuje z gastrointestinálního traktu. V důsledku výrazného first-pass metabolismu jeho průměrná biologická dostupnost je asi 40-60 % a značně závisí na individuální variabilitě. Po jednotlivé dávce se dosahuje maximální sérové koncentrace do 1-2 hodin.

Distribuce
Ethinylestradiol se silně váže na sérový albumin (přibližně 98 %), a indukuje zvýšení sérové koncentrace SHBG. Po opakované perorální dávce se zvyšuje plazmatická koncentrace ethinylestradiolu asi o 25-50 % a ustáleného stavu se dosahuje v průběhu druhé poloviny léčebného cyklu.

Biotransformace
Ethinylestradiol podléhá presystémové konjugaci a prochází enterohepatickým oběhem. Je primárně metabolizován aromatickou hydroxylací enzymy cytochromu P450 za vzniku celé řady hydroxyl- a metylderivátů, které jsou přítomny jako volné metabolity a jako konjugáty s kyselinou glukuronovou a sírovou.

Eliminace
Pokles sérových hladin ethinylestradiolu probíhá ve dvou fázích. Celkový poločas eliminace ethinylestradiolu v ustáleném stavu je přibližně 16 - 18 hodin. Metabolity jsou vyloučeny ve větší míře stolicí než močí.

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 všech pomocných látek

Jádro tablet:
Monohydrát laktosy
Mikrokrystalická celulosa
Magnesium-stearát
Draselná sůl polakrilinu
Potahová vrstva:
Makrogol 1540
Montanglykolový vosk
Barvivo žlutých tablet: potahová soustava opadry žlutá YS-1-6386-G (hydroxypropylmethylcelulosa, oxid titaničitý [E 171], žlutý oxid železitý [E 172], červený oxid železitý [E172])
Barvivo bílých tablet: potahová soustava opadry bílá Y-5-18024-A (oxid titaničitý [E171], makrogol, hydroxypropylmethylcelulosa, hyprolosa)

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

PVC/Al blistr, nálepka na blistr, krabička.

Velikost balení: 1x 28 potahovaných tablet
3x 28 potahovaných tablet

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bayer AG,
Kaiser-Wilhelm-Allee 1,
51373 Leverkusen,
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO:
17/408/00-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE /PRODLOUŽENÍ REGISTRACE
Datum první registrace: 31. 7. 2000
Datum posledního prodloužení registrace: 27. 8. 2014

10. DATUM POSLEDNÍ REVIZE TEXTU:
22. 11. 2022