

Sp. zn. sukls234946/2022

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

LEVERETTE 0,15 mg/0,03 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

21 žlutých potahovaných tablet (aktivních)

Jedna potahovaná tableta obsahuje: 0,15 mg levonorgestrelu a 0,03 mg ethinylestradiolu
Pomocné látky se známým účinkem: jedna tableta obsahuje 84,32 mg monohydrátu laktózy

7 bílých placebo (neaktivních) potahovaných tablet

Tablety neobsahují léčivé látky

Pomocné látky se známým účinkem: každá tableta obsahuje 89,50 mg laktózy

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta)

Aktivní tablety: žluté, kulaté tablety s průměrem 6 mm a tloušťkou méně než 4 mm.

Placebo tablety: bílé, kulaté tablety s průměrem 6 mm a tloušťkou 3 - 4 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Perorální antikoncepce.

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

4.2 Dávkování a způsob podání

Způsob podání

perorální podání

Dávkování

Jak užívat přípravek Leverette

Tablety se musí užívat v pořadí naznačeném na blistru každý den přibližně ve stejnou dobu. Během 28 po sobě následujících dnů se užívá jedna tableta denně. Užívání z nového blistru začíná následující den po ukončení 7 denního užívání placebo tablet z předchozího balení, během něhož se obvykle objeví krvácení z vysazení. To nastává obvykle za 2 - 3 dny po užití poslední aktivní tablety a nemusí být ukončeno před zahájením užívání z dalšího blistru.

Jak začít užívat přípravek Leverette

- Nepředcházelo-li užívání hormonální antikoncepce (v předchozím měsíci):

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

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

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

- Přejít z antikoncepční metody obsahující pouze progestagen (tableta obsahující jen progesteron, injekce, implantát) nebo z nitroděložního systému uvolňujícího progestagen (IUS)

Žena může být převedena z progestagenové tablety kdykoliv (převod z implantátu nebo z IUS musí být proveden v den jeho vyjmutí, z injekcí v den, kdy by měla být aplikována další injekce), ale ve všech těchto případech je třeba navíc po dobu prvních 7 dnů užívání tablet doporučit použití doplňkové bariérové metody antikoncepce.

- Užívání po potratu v prvním trimestru

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

- Užívání po porodu nebo po potratu ve druhém trimestru

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

Kojící ženy viz bod 4.6. Fertilita, těhotenství a kojení.

Postup při vynechání tablet

Vynechané tablety z poslední řady blistru jsou tabletami placebo, a proto se nemusí brát v úvahu. Je však nutné je zlikvidovat, aby se předešlo prodloužení fáze užívání tablet placebo.

Následující pokyny se týkají pouze vynechaných tablet s účinnou látkou (řady 1 až 3 v blistru):

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

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

1. Užívání tablet nesmí být nikdy přerušeno na dobu delší než 7 dnů.
2. K dosažení odpovídající suprese hypothalamo-hypofyzo-ovariální osy je třeba 7 dnů nepřerušeno 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 chybu uvědomí, i kdyby to znamenalo užití dvou tablet současně. Poté pokračuje v užívání tablet v obvyklou dobu. Navíc je třeba používat v následujících 7 dnech bariérovou metodu antikoncepce jako např. kondom. Pokud došlo v předchozích 7 dnech k pohlavnímu styku, je třeba uvážit možnost otěhotnění. Čím více tablet bylo vynecháno a čím blíže byly tyto tablety k pravidelnému intervalu užívání placeba, tím větší je riziko otěhotnění.

- 2. týden

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

- 3. týden

Vzhledem k nadcházejícímu intervalu bez užívání tablet je velké nebezpečí snížení spolehlivosti antikoncepce. Přesto však upravením schématu užívání lze předejít snížení antikoncepční ochrany. Bude-li se pacientka řídit některým z následujících dvou možných postupů, není třeba používat další antikoncepční opatření za předpokladu, že po dobu 7 dnů předcházejících vynechání první tablety užila všechny tablety správně. Není-li tomu tak, žena musí zvolit první z následujících dvou možností a použít navíc další antikoncepční opatření po dobu 7 dnů.

1. Uživatelka musí užít poslední vynechanou tabletu okamžitě, jakmile si chybu uvědomí, i kdyby to znamenalo užití dvou tablet současně. Poté pokračuje v užívání tablet v obvyklou dobu až do využití všech aktivních tablet. 7 tablet z poslední řady (tablety placebo) je nutné zlikvidovat. Užívání z následujícího blistru pak zahájí okamžitě po využití předchozího, tzn. mezi blistry není žádná přestávka v užívání. Krvácení z vysazení se pravděpodobně dostaví až po využití druhého blistru, ale během užívání tablet může dojít ke špinění nebo krvácení z průniku.

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

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

Postup v případě gastrointestinálních obtíží

V případě závažnějších gastrointestinálních obtíží (např. zvracení, průjem) nemusí dojít k úplnému vstřebání a je nutné používat další antikoncepční metody.

Dojde-li během 3 - 4 hodin po užití aktivní tablety ke zvracení nebo závažnému průjmu, je třeba co nejdříve užít novou (náhradní) tabletu. Nová tableta se má, pokud možno, užít do 12 hodin od obvyklé doby užívání. Pokud uplynulo více než 12 hodin, lze aplikovat postup při vynechání tablety uvedený v bodě 4.2 v odstavci „Postup při vynechání tablet“. Jestliže žena nechce měnit svůj normální harmonogram užívání tablet, musí si vzít tabletu(y) navíc z dalšího blistru.

Jak posunout nebo oddálit krvácení

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

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

Doplňující informace pro zvláštní skupiny pacientů

Děti a dospívající

Přípravek Leverette je indikován pouze po menarche.

Starší pacientky

Neuplatňuje se. Přípravek Leverette není indikován po menopauze.

Pacientky s poruchou funkce jater

Přípravek Leverette je kontraindikován u žen se závažným onemocněním jater (viz bod 4.3).

Pacientky s poruchou funkce ledvin

U pacientek s poruchou funkce ledvin nebyly provedeny žádné specifické studie. Dle dostupných údajů není důvod u této skupiny pacientek upravovat léčbu.

4.3 Kontraindikace

Kombinovaná hormonální kontraceptiva (CHC) se nesmí podávat ženám v případech uvedených níže. Pokud se některý z následujících stavů poprvé objeví během užívání CHC, užívání přípravku musí být ihned ukončeno.

- 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);

- Známa hereditární nebo získaná predispozice k arteriálnímu tromboembolismu, jako je hyperhomocysteinémie a antifosfolipidové protilátky (antikardiolipinové protilátky, lupus antikoagulans);
- Anamnéza migrény s fokálními neurologickými příznaky;
- Vysoké riziko arteriálního tromboembolismu v důsledku vícečetných rizikových faktorů (viz bod 4.4) nebo přítomnosti jednoho závažného rizikového faktoru, jako je:
 - o diabetes mellitus s cévními příznaky
 - o závažná hypertenze
 - o závažná dyslipoproteinémie
- Existující onemocnění jater nebo jeho výskyt v anamnéze, kdy hladiny jaterních enzymů doposud nejsou v normě,
- 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,
- Hypersenzitivita na léčivou látku levonorgestrel nebo ethinylestradiol nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- Užívání přípravku Leverette je kontraindikováno 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 Leverette s ženou prodiskutována.

- V případě zhoršení nebo prvního výskytu jakéhokoliv z těchto rizikových faktorů se žena má obrátit na svého lékaře, aby rozhodnul, jestli se má užívání přípravku Leverette ukončit.
- V případě podezření nebo potvrzení VTE nebo ATE má být užívání CHC přerušeno. V případě zahájení antikoagulační terapie je potřeba zahájit alternativní kontracepční opatření vzhledem k teratogenitě antikoagulační léčby (kumariny).
- Poruchy oběhového systému

Riziko žilního tromboembolismu (VTE)

Užívání jakékoli kombinované hormonální antikoncepce (CHC) zvyšuje riziko žilního tromboembolismu (VTE) ve srovnání s jejím neužíváním. **Přípravky, které obsahují levonorgestrel, jako je Leverette, norgestimát nebo norethisteron jsou spojovány s nejnižším rizikem VTE. Rozhodnutí používat přípravek Leverette, má být učiněno pouze po diskusi se ženou, aby se zajistilo, že rozumí riziku VTE u přípravku Leverette, rozumí, jak její současné rizikové faktory toto riziko ovlivňují a že riziko VTE je nejvyšší v prvním roce užívání léku. Existují také některé důkazy, že riziko je zvýšené, když je CHC opětovně zahájena po pauze v užívání trvající 4 týdny nebo déle.**

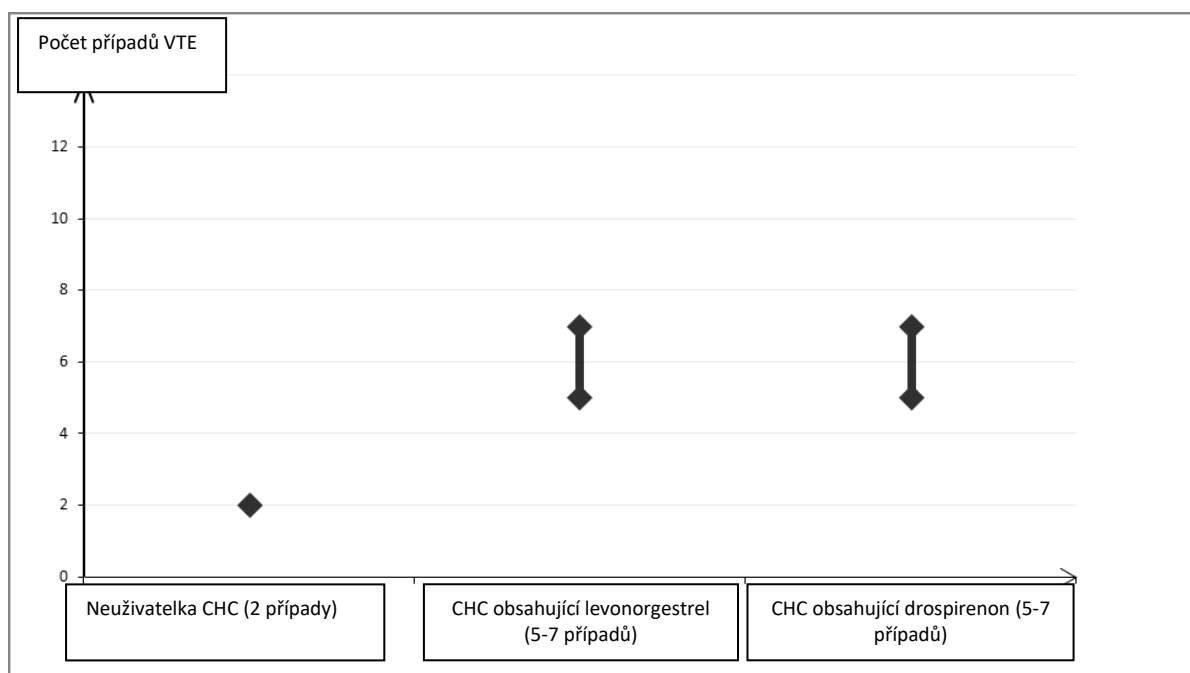
U žen, které neužívají CHC a nejsou těhotné, se asi u 2 z 10 000 vyvine VTE v průběhu jednoho roku. U každé jednotlivé ženy však může být riziko daleko vyšší v závislosti na jejích základních rizikových faktorech (viz níže).

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

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

VTE může být fatální v 1-2 % případů.

Počet případů VTE na 10 000 žen za rok



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

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

Rizikové faktory VTE

Riziko žilních tromboembolických komplikací u uživatelky CHC se může podstatně zvyšovat u ženy, která má další rizikové faktory, zvláště pokud je přítomno více rizikových faktorů (viz tabulka). Přípravek Leverette 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 používání užívání tablet (v případě plánovaného chirurgického výkonu minimálně 4 týdny předem) a nezahajovat užívání do dvou týdnů po kompletní remobilizaci. Pro zabránění nechtěnému těhotenství se má použít další antikoncepční metoda.
Poznámka: dočasná imobilizace, včetně cestování letadlem > 4 hodiny může být také rizikovým faktorem VTE, zvláště u žen s dalšími rizikovými faktory	Antitrombotická léčba má být zvážena, pokud přípravek Leverette nebyl předem vysazen.

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

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

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

Příznaky VTE (hluboká žilní trombóza a plicní embolie)

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

Příznaky hluboké žilní trombózy (DVT) mohou zahrnovat:

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

Příznaky plicní embolie (PE) mohou zahrnovat:

- náhlý nástup nevysvětlitelné dušnosti nebo rychlého dýchání;
- náhlý kašel, který může být spojený s hemoptýzou;
- ostrou bolest na hrudi;
- těžké točení hlavy nebo závrať;
- rychlý nebo nepravidelný srdeční tep.

Některé z těchto příznaků (např. „dušnost“, „kašel“) nejsou specifické a mohou být nesprávně interpretovány jako častější nebo méně závažné příhody (např. infekce dýchacího traktu).

Dalšími známkami cévní okluze mohou být: náhlá bolest, otok a světle modré zbarvení končetin.

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

Riziko arteriálního tromboembolismu (ATE)

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

Rizikové faktory ATE

Riziko arteriálních tromboembolických komplikací nebo cerebrovaskulární příhody u uživatelék CHC se zvyšuje u žen s rizikovými faktory (viz tabulka). Přípravek Leverette 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, hyperhomocysteinémie, chlopenní srdeční vada a fibrilace síní, dyslipoproteinémie a systémový lupus erytematodes.

Příznaky ATE

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

Příznaky cévní mozkové příhody mohou zahrnovat:

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

V některých epidemiologických studiích bylo uváděno zvýšené riziko karcinomu děložního hrdla u dlouhodobých (> 5 let) uživatelůk COC, ale stále se vedou spory, do jaké míry lze tento výsledek připsat na vrub matoucím účinkům sexuálního chování a dalším faktorům, jakým je například míra výskytu infekce human papilloma virus (HPV).

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 u žen do 40 let vzácný, zvýšení počtu diagnostikovaných karcinomů prsu u současných a dřívějších uživatelůk COC je malé ve vztahu k celkovému riziku karcinomu prsu. Tyto studie neposkytují důkaz kauzality.

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

V ojedinělých případech byly u uživatelůk 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.

Jiná onemocnění

U žen, které trpí hypertriglyceridemií, 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 hlášeno malé zvýšení krevního tlaku, klinicky významná zvýšení jsou vzácná. Pouze v těchto vzácných případech je odůvodněno přerušování užívání COC. Pokud se při použití COC u již dříve existující hypertenze objeví konstantně zvýšené hodnoty nebo náhlý vzestup krevního tlaku, které neodpovídají na antihypertenzní léčbu, COC musí být vysazeno. Pokud se to bude považovat za vhodné, lze užívání COC obnovit, jestliže lze pomocí antihypertenzní terapie dosáhnout normotenzních hodnot.

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

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

Akutní či chronické poruchy funkce jater si mohou vynutit přerušování používání COC, dokud se markery jaterní funkce nevrátí k normálním hodnotám. Recidiva cholestatické žloutenky a/nebo vyrážky spojené s cholestázou, která se poprvé objevila během těhotenství nebo během předchozího použití pohlavních steroidů, vyžaduje přerušování užívání COC.

Přestože COC mohou mít vliv na periferní inzulínovou rezistenci a na glukózovou toleranci, neexistuje důkaz, že u diabetiček užívajících nízkodávková COC (obsahující <0,05 mg ethinylestradiolu) je nutné měnit terapeutický režim pro diabetes. Během užívání COC je však zapotřebí diabetičky pečlivě sledovat, zejména v časném stádiu používání COC.

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

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

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.

Lékařské vyšetření/konzultace

Před prvním užíváním nebo znovuzahájením užívání Leverette je třeba sepsat s pacientkou zdravotní anamnézu (včetně rodinné anamnézy) a vyloučit možné těhotenství. Má být změřen krevní tlak a má být provedeno celkové vyšetření pacientky s ohledem na kontraindikace (viz bod 4.3) a upozornění (viz bod 4.4). Je důležité, aby byla žena upozorněna na informace o žilní a arteriální tromboze, včetně rizika přípravku Leverette v porovnání s dalšími typy CHC, na příznaky VTE a ATE, známé rizikové faktory a co mají dělat v případě suspektní trombozy.

Ženy mají být poučeny, aby si pečlivě přečetly příbalovou informaci a řídily se v ní uvedenými pokyny. Frekvence a povaha těchto vyšetření by měly být založeny na zavedených praktických postupech a individuálně přizpůsobeny každé ženě.

Ženy je třeba upozornit, že hormonální kontraceptiva je nechrání před HIV infekcí (AIDS) ani dalšími pohlavně přenosnými chorobami.

Snížená účinnost

Účinnost kombinovaného perorálního kontraceptiva Leverette může být snížena:

- při vynechání tablety s účinnou látkou (viz bod 4.2)
- v případě gastrointestinálních poruch (viz bod 4.2)
- nebo při současném užívání dalších léků (viz bod 4.5)

Snížení kontroly cyklu

Při užívání kteréhokoliv kombinovaného perorálního kontraceptiva (COC) se může objevit nepravidelné krvácení (špinění nebo krvácení z průniku) 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 užívání placebo 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.

Tento léčivý přípravek obsahuje laktózu. Pacientky se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

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

Farmakodynamické interakce

Během klinických studií u pacientek léčených pro virovou hepatitidu C (HCV) léčivými přípravky obsahujícími ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir s ribavirinem nebo bez ribavirinu, došlo k zvýšení aminotransferázy (ALT) na více než na 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 užitelky přípravku Leverette před zahájením léčby těmito kombinovanými léčebnými režimy převést na alternativní antikoncepční metodu (např. antikoncepci obsahující jen gestagen, nebo nehormonální metody antikoncepce). Přípravek Leverette je možné znovu začít užívat 2 týdny po ukončení léčby těmito léčebnými režimy.

- **Účinky jiných léčivých přípravků na přípravek Leverette**

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

Postup

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

Krátkodobá léčba

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

Dlouhodobá léčba

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

V literatuře byly uvedeny tyto nežádoucí účinky:

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

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

Látky s variabilními účinky na clearance COC

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

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

Látky snižující clearance COC (enzymové induktory):

Klinická relevance potenciální interakce s enzymovými induktory zůstává neznámá.

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

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

- **Účinky přípravku Leverette na další léčivé přípravky**

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

- **Laboratorní vyšetření**

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Přípravek Leverette není během těhotenství indikován.

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

Při znovuzahájení užívání přípravku Leverette je třeba brát v úvahu zvýšené riziko VTE během poporodního období (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 antikoncepčních steroidů a/nebo jejich metabolitů může být vylučováno do mléka. Tato množství mohou mít vliv na dítě.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastějšími nežádoucími účinky u přípravku Leverette jsou nauzea, bolesti břicha, zvýšení tělesné hmotnosti, bolesti hlavy, depresivní nálady, změny nálady, bolest prsou a napětí v prsou. Vyskytují se u $\geq 1\%$ až $\leq 10\%$ uživatelů.

Závažnými nežádoucími účinky jsou arteriální a venózní tromboembolismus.

Nežádoucí účinky jsou uvedeny v tabulární podobě

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

Třída orgánových systémů	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$)	Vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1000$)	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
Poruchy oka			Intolerance kontaktních čoček	
Gastrointestinální poruchy	Nauzea, bolesti břicha	Zvracení, průjem		
Poruchy imunitního systému			Hypersenzitivita	Exacerbace příznaků dědičného a získaného angioedému.
Vyšetření	Zvýšení hmotnosti		Snížení hmotnosti	
Poruchy metabolismu a výživy		Retence tekutin		
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy	Migréna		
Cévní poruchy			Žilní tromboembolismus (VTE), Arteriální tromboembolismus (ATE)	
Psychiatrické poruchy	Depresivní nálada, změny nálady	Snížení libida	Zvýšení libida	
Poruchy reprodukčního systému a prsou	Bolest prsů, napětí prsů	Hypertrofie prsů	Sekrece z prsů, vaginální výtok	
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Vyrážka, kopřivka	Erythema nodosum, erythema multiforme	

Popis vybraných nežádoucích účinků

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

Nežádoucí účinky s velmi nízkou frekvencí výskytu, nebo s opožděným výskytem příznaků, které byly popsány u žen užívajících kombinovaná perorální kontraceptiva, jsou uvedeny níže (viz také body 4.3 a 4.4):

Tumory

- U uživatelů perorálních kontraceptiv je lehce zvýšena frekvence diagnózy rakoviny prsu. Protože rakovina prsu je u žen pod 40 let věku vzácná, je navýšení počtu případů malé ve vztahu k celkovému riziku rakoviny prsu. Kauzální vztah s CHC není znám. Další informace viz body 4.3 a 4.4.
- Jaterní tumory (benigní a maligní)

Další stavy

- Zvýšené riziko pankreatitidy u žen s hypertriglyceridemií
- Hypertenze
- Výskyt nebo zhoršení stavů, u nichž není prokázána spojitost s užíváním CHC: žloutenka a/nebo svědění spojené s cholestázou; vznik žlučových kamenů; porfýrie; systémový lupus erythematodes; hemolyticko-uremický syndrom; Sydenhamova chorea; herpes gestationis; otoskleróza spojená se ztrátou sluchu
- Poruchy funkce jater
- Změny glukózové tolerance nebo účinek na periferní inzulinovou rezistenci
- Crohnova choroba, ulcerativní kolitida
- Chloasma

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).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

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

4.9 Předávkování

Doposud nebyly hlášeny žádné případy předávkování. Na základě zkušeností s ostatními perorálními kombinovanými kontraceptivy by se v tomto případě mohly vyskytnout tyto příznaky: nauzea, zvracení; u mladých dívek slabé vaginální krvácení. Není k dispozici specifické antidotum. Léčba je symptomatická.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: progestageny a estrogeny, fixní kombinace

ATC kód: G03AA07

Celkový Pearl Index (selhání metody + selhání pacientky): 0,59 (horní hranice 95% intervalu spolehlivosti: 0,85)

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Ethinylestradiol

Absorpce

Perorálně podaný ethinylestradiol je rychle a kompletně absorbován. Nejvyšší sérové koncentrace okolo 100 pg/ml je dosaženo během 1 – 1,5 hodiny po podání 30 mikrogramů ethinylestradiolu. Během absorpce a během prvního průchodu játry je ethinylestradiol extenzivně metabolizován, což má za následek průměrnou perorální biologickou dostupnost mezi 40-60% (velká interindividuální variabilita).

Distribuce

Ethinylestradiol je vysoce (zhruba 98%), ale nespecificky vázán na sérový albumin a indukuje vzestup sérové koncentrace SHBG. Absolutní distribuční objem ethinylestradiolu je 5 l/kg.

Biotransformace

Ethinylestradiol je zcela metabolizován (metabolická clearance 5 ml/min/kg). Metabolity jsou vylučovány močí (40%) a žlučí/stolicí (60%).

Ethinylestradiol je in vitro reverzibilním inhibitorem CYP2C19, CYP1A1 a CYP1A2 a také inhibitorů založených na mechanismu CYP3A4/5, CYP2C8 a CYP2J2.

Eliminace

Hladiny ethinylestradiolu klesají ve dvou dispozičních fázích charakterizované poločasy okolo 1-2 hodin a zhruba 20 hodin. Nezměněný ethinylestradiol není vylučován. Jeho metabolity jsou vylučovány močí a žlučí v poměru 4 : 6. Poločas exkrece metabolitů je asi 1 den.

Rovnovážný stav

Po opakovaném denním podávání tablet obsahujících 150 mikrogramů levonorgestrelu a 30 mikrogramů ethinylestradiolu stoupá koncentrace ethinylestradiolu zhruba o 40%. Vzhledem k variabilnímu poločasu závěrečné dispoziční fáze a vzhledem k denní aplikaci, je rovnovážného stavu ethinylestradiolu v séru dosaženo asi za 5 dnů.

Levonorgestrel

Absorpce

Levonorgestrel je rychle a kompletně absorbován. Maximální sérové hladiny asi 3-4 ng/ml je dosaženo zhruba za 1 hodinu po požití jednotlivé dávky 150 mikrogramů. Levonorgestrel je téměř 100% biologicky dostupný po perorálním podání.

Distribuce

Levonorgestrel je vázán na sérový albumin a na sex hormone binding globulin (SHBG). Pouze 1,5 % celkové sérové hladiny látky je přítomno ve formě volného steroidu, 65% je specificky vázáno na SHBG a okolo 35% nespecificky na albumin. Ethinylestradiolem zapříčiněné zvýšení koncentrace SHBG ovlivňuje relativní distribuci levonorgestrelu do různých proteinových frakcí. Po indukci vázícího proteinu SHBG-vázaná frakce stoupá, zatímco albumin-vázaná frakce klesá.

Biotransformace

Levonorgestrel (LNG) je extenzivně metabolizován. Nejdůležitějšími metabolickými cestami jsou redukce $\Delta 4$ -3-oxo skupiny a hydroxylace na pozicích 2α , 1β a 16β následované konjugací. Do oxidačního mechanismu LNG je dále zapojen také CYP3A4, ale in vitro údaje naznačují, že tato metabolická cesta je méně významná, než redukce a konjugace. Rychlost metabolické clearance ze séra je asi 1,3 – 1,6 ml/min/kg.

Eliminace

Hladina levonorgestrelu klesá ve dvou fázích. Závěrečná fáze je charakterizována poločasem přibližně 20 hodin. Levonorgestrel je před vyloučením metabolizován. Metabolity levonorgestrelu jsou vylučovány močí a žlučí v poměru přibližně 1 : 1. Poločas exkrece metabolitů je asi 1 den.

Rovnovážný stav

Po opakovaném denním podávání přípravku Leverette koncentrace levonorgestrelu stoupá zhruba čtyřikrát, rovnovážného stavu je dosaženo ve druhé polovině léčebného cyklu. Farmakokinetika levonorgestrelu je ovlivněna hladinou SHBG v plasmě, která se zvyšuje asi 1,7 krát po každodenní perorální dávce kombinované perorální kontracepce obsahující estradiol. Tento efekt vede ke snížení clearance na 0,7 ml/min/kg v rovnovážném stavu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Preklinická data pro ethinylestradiol a levonorgestrel založená na konvenčních studiích toxicity po opakovaných dávkách, studiích genotoxicity, karcinogenního potenciálu a reprodukční toxicity, neodhalila žádná zvláštní rizika než ta, která mohou být vysvětlena známým hormonálním profilem ethinylestradiolu a levonorgestrelu. Stále je však nutné vzít v úvahu, že pohlavní steroidy mohou podporovat růst určitých hormon-dependentních tkání a tumorů.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Aktivní (žluté) potahované tablety:

Jádro tablety:

Monohydrát laktózy

Povidon K30

Krospovidon (Typ A)

Magnesium-stearát

Potahová vrstva:

Částečně hydrolyzovaný polyvinyl alkohol

Oxid titaničitý (E171)

Makrogol 3350

Mastek (E553b)

Žlutý oxid železitý (E172)

Placebo (bílé) potahované tablety:

Jádro tablety:

Laktóza

Povidon K30

Magnesium-stearát

Potahová vrstva:

Částečně hydrolyzovaný polyvinyl alkohol

Oxid titaničitý (E171)

Makrogol 3350

Mastek (E553b)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Al/PVC/PVDC blistr

Velikost balení:

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

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

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

13x 21+7 potahovaných tablet (21 aktivních tablet plus 7 tablet placebo)

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

Exeltis Czech s.r.o., Želetavská 1449/9, 140 00 Praha 4 – Michle

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

17/400/13-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 30. 10. 2013

Datum prodloužení registrace: 5. 6. 2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

24. 1. 2023