

## 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: Levonorgestrelum 0,15 mg a Ethinylestradiolum 0,03 mg

Pomocné látky se známým účinkem: monohydrát laktosy 84,32 mg

7 bílých placebo (neaktivních) potahovaných tablet

Tablety neobsahují léčivé látky

Pomocné látky se známým účinkem: laktosa 89,50 mg

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahované tablety

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

Hormonální antikoncepce.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

Způsob podání: perorální podání

##### Dávkování

Tablety se užívají v naznačeném pořadí každý den přibližně ve stejnou dobu, zapíjejí se podle potřeby tekutinou. Tablety se užívají nepřetržitě. Během 28 po sobě následujících dnů se užívá jedna tableta denně. Užívání z nového balení začíná následující den po ukončení užívání předchozího balení.

Zhruba za 2 - 3 dny po užití první placebo tablety (poslední řada) se většinou objeví krvácení z vysazení, které nemusí být ukončeno před zahájením užívání z dalšího balení.

##### Způsob podání

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

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

Přechod z jiného kombinovaného orálního kontraceptiva (COC), vaginálního kroužku, transdermálních náplastí: Žena by měla zahájit užívání přípravku LEVERETTE nejlépe hned následující den po užití poslední aktivní tablety předchozího kombinovaného orálního kontraceptiva (po odstranění vaginálního kroužku nebo náplasti), nejpozději však v den následující po obvyklém intervalu bez

užívání tablet (intervalu bez vaginálního kroužku, transdermální náplasti) nebo po období užívání placebo-tablet předchozího kontraceptiva.

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

Žena může být převedena z minipilulky kdykoliv, změna může být provedena kterýkoliv den; převod z implantátu nebo z IUS musí být proveden v den jeho vyjmutí, z injekcí v den, kdy by měla být aplikována další injekce. Ve všech těchto případech je třeba doporučit použít navíc po dobu prvních 7 dnů užívání tablet doplňkovou nehormonální (bariérovou) metodu antikoncepce.

- Užívání po potratu v prvním trimestru

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

- Užívání po porodu nebo po potratu ve druhém trimestru

Užívání se zahajuje mezi 21. až 28. dnem po porodu nebo po potratu ve druhém trimestru. Kojící ženy viz bod 4.6. Fertilita, těhotenství a kojení. Pokud žena zahájí užívání později, je třeba doporučit, aby použila navíc doplňkovou nehormonální (bariérovou) metodu antikoncepce po dobu prvních 7 dnů užívání tablet. Pokud však již předtím došlo k pohlavnímu styku, je třeba před skutečným zahájením užívání přípravku LEVERETTE vyloučit těhotenství nebo musí žena vyčkat na první menstruační krvácení.

#### 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 neúmyslně neprodlužovaly fázi 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 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 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 bez užívání, 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. Není-li tomu tak, nebo 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 využívání všech aktivních tablet. 7 tablet z poslední řady (tablety placebo) je nutné zlikvidovat. Užívání z následujícího balení pak zahájí okamžitě. 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 aktivních tablet ze stávajícího balení. 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 balení.

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

#### Postup v případě gastrointestinálních obtíží

V případě závažnějších gastrointestinálních obtíží (zvracení, průjem) nemusí dojít k úplnému vstřebání účinných látek 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 odstavci „Postup při vynechání tablet“. Jestliže žena nechce měnit svůj normální harmonogram užívání tablet, musí si vzít tabletu(y) navíc z dalšího blistrového balení.

#### Jak posunout nebo oddálit krvácení

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

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 balení k intermenstruačnímu krvácení a špinění (podobně jako při oddálení periody).

### 4.3 Kontraindikace

Kombinovaná orální kontraceptiva (COC) nelze užívat, je-li u pacientky diagnostikován některý z dále uvedených stavů. Pokud se některý z těchto stavů objeví poprvé v průběhu užívání kombinovaného orálního kontraceptiva, užívání přípravku je třeba okamžitě ukončit.

- Přítomnost venózní nebo arteriální trombotické/tromboembolické příhody (např. hluboká venózní trombóza, pulmonální embolie),
- Přítomnost arteriální trombotické/tromboembolické příhody (např. infarkt myokardu) nebo prodromy trombózy současné nebo v anamnéze (například tranzitorní ischemická porucha, angina pectoris),
- Cerebrovaskulární příhody nebo tyto stavy zjištěné v anamnéze,
- Závažné nebo mnohonásobné rizikové faktory pro vznik venózní nebo arteriální trombózy mohou rovněž představovat kontraindikaci (viz „Zvláštní upozornění a opatření pro použití“):
  - diabetes mellitus s vaskulárními symptomy,
  - závažná hypertenze,
  - závažná dyslipoproteinémie
- Hereditární nebo získaná predispozice k venózní nebo arteriální trombóze jako např. aktivovaný protein C (APC) rezistence, antitrombin-III-deficience, protein C deficience, protein S deficience, hyperhomocysteinémie, antifosfolipidové protilátky (antikardiolipinové protilátky, lupusový antikoagulant),
- 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,
- Migréna s fokálními neurologickými symptomy v anamnéze,
- Přecitlivělost na účinnou látku levonorgesterl nebo ethinylestradiol nebo na jakoukoliv pomocnou látku přípravku uvedenou v bodě 6.1

### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

#### Upozornění

Jestliže bude přítomno kterékoliv z dále uvedených onemocnění/rizikových faktorů, je nutné posoudit výhody COC vůči možným rizikům pro každou jednotlivou ženu a projednat je s ní předtím, než začne přípravek užívat. V případě zhoršení, zesílení nebo prvního výskytu jakéhokoliv z těchto onemocnění či rizikových faktorů by se žena měla obrátit na svého lékaře. Lékař poté rozhodne, jestli se má užívání LEVERETTE ukončit.

#### *Onemocnění krevního oběhu*

Užívání jakéhokoli kombinovaného perorálního kontraceptiva (COC) přináší zvýšené riziko venózní tromboembolie (VTE) ve srovnání se situací, kdy tato kontraceptiva užívána nejsou. Nejvyšší riziko VTE je během prvního roku, kdy žena užívá vůbec první kombinované perorální kontraceptivum nebo pokud zahájuje užívání po přestávce trvající nejméně jeden měsíc.

Epidemiologické studie ukázaly, že výskyt VTE u žen, u kterých nejsou známy žádné rizikové faktory VTE, a které užívají nízké dávky estrogenu (kombinovaná perorální kontraceptiva s < 50 µg ethinylestradiolu) se pohybuje v rozmezí od 20 do 40 případů na 100 000 žen/rok, ale riziko se liší dle obsahu progestagenu. Ve skupině žen-neuživatelék se tato hodnota pohybuje mezi 5 až 10 případy na 100 000 žen/rok.

Užívání jakéhokoli kombinovaného perorálního kontraceptiva přináší zvýšené riziko venózní tromboembolie (VTE) ve srovnání se situací, kdy tato kontraceptiva užívána nejsou. Nejvyšší riziko VTE je během prvního roku, kdy žena užívá vůbec první kombinované perorální kontraceptivum. Toto zvýšené riziko je však nižší než riziko VTE spojené s těhotenstvím, které je odhadováno na 60 případů na 100 000 těhotenství. VTE je fatální v 1 – 2% případů.

Celkové riziko výskytu VTE pro kombinovaná perorální kontraceptiva obsahující levonorgestrel a 30µg ethinylestradiolu je zhruba 20 případů na 100 000 žen/rok. Epidemiologické studie také spojovaly užívání kombinovaných COC se zvýšeným rizikem infarktu myokardu, tranzitorní ischemické poruchy a mrtvice.

Velmi vzácně byly u uživatelék kombinovaných orálních kontraceptiv zaznamenány trombózy v jiných krevních cévách, např. hepatálních, mesenterických, renálních, retinálních vénách a arteriích. Neexistuje jednotný názor na to, zda je výskyt těchto příhod spojen s užíváním kombinovaných orálních kontraceptiv.

Příznaky venózních nebo arteriálních trombotických/tromboembolických příhod mohou zahrnovat:

- Nezvyklou unilaterální bolest a/nebo otok nohy,
- Náhlou silnou bolest na hrudníku, která může vystřelovat do levé paže,
- Náhlou dušnost,
- Náhlý záchvat kašle,
- Jakoukoliv nezvyklou, těžkou, déletrvající bolest hlavy,
- Náhlou úplnou nebo částečnou ztrátu vidění,
- Diplopii,
- Nezřetelnou řeč či afázii,
- Vertigo,
- Kolaps s fokálními příznaky nebo bez nich,
- Slabost nebo výrazné ochromení náhle postihující jednu polovinu nebo část těla,
- Motorické poruchy,
- „akutní“ břicho.

Riziko venózních trombotických/tromboembolických příhod zvyšuje:

- Vyšší věk,
- Pozitivní rodinná anamnéza (např. venózní a arteriální tromboembolismus u sourozenců a rodičů v relativně mladém věku). Je-li podezření na hereditární predispozici, je třeba, aby ženu vyšetřil specialista dříve, než bude rozhodnuto o užívání kombinovaných orálních kontraceptiv,
- Obezita (body mass index nad 30 kg/m<sup>2</sup>),
- Delší imobilizace, velký chirurgický výkon, jakýkoliv chirurgický výkon na nohou, vážnější úraz. V těchto situacích je vhodné přerušit užívání kombinovaných orálních kontraceptiv (jedná-li se o plánovanou operaci alespoň čtyři týdny předem) a užívání znovu zahájit až dva týdny po kompletní remobilizaci.

Neexistuje jednotný názor na možnou roli varikózních vén a superficiální tromboflebitidy pro vznik venózního tromboembolismu.

Riziko arteriálních trombotických/tromboembolických příhod zvyšuje:

- Vyšší věk
- Kouření (silnější kouření a vyšší věk riziko dále zvyšují zvláště u žen nad 35 let)
- Dyslipoproteinémie
- Hypertenze
- Migréna, zejména migréna s fokálními neurologickými příznaky
- Valvulární srdeční vada
- Atriální fibrilace
- Obezita (body mass index nad 30 kg/m<sup>2</sup>)
- Pozitivní rodinná anamnéza (např. venózní a arteriální tromboembolismus u sourozenců a rodičů v relativně mladém věku). Je-li podezření na hereditární predispozici, je třeba, aby ženu vyšetřil specialista dříve, než bude rozhodnuto o užívání kombinovaných orálních kontraceptiv.

Přítomnost jednoho závažného rizikového faktoru nebo několika rizikových faktorů pro venózní nebo arteriální onemocnění může také představovat kontraindikaci. V úvahu by se také měla vzít možnost antikoagulační léčby. Uživatelky COC by také měly být informovány o nutnosti kontaktovat lékaře v případě zjištění možných příznaků trombózy. V případě zjištění trombózy nebo podezření na ni, musí být užívání COC přerušeno. Musí být zajištěna adekvátní alternativní kontracepce vzhledem k teratogenicitě antikoagulační terapie (kumariny).

Je nutné zvážit zvýšené riziko tromboembolie v puerperiu (viz bod 4.6 „Fertilita, těhotenství a kojení“).

Další zdravotní stavy, které jsou spojovány s nežádoucími vaskulárními příhodami, zahrnují: diabetes mellitus, systémový lupus erythematosus, hemolytický uremický syndrom, chronické zánětlivé střevní onemocnění (Crohnova nemoc nebo ulcerativní kolitida) a srpkovitou anémií.

Zvýšení frekvence nebo závažnost migrény během používání COC (což může být prodromem cerebrovaskulární příhody), může být důvodem pro okamžité vysazení COC.

### *Tumory*

V některých epidemiologických studiích bylo uváděno zvýšené riziko karcinomu děložního hrdla u dlouhodobých (> 5 let) uživatelů perorálních kombinovaných kontraceptiv, 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 perorální kombinovaná kontraceptiva. 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 uživatelů COC je malé ve vztahu k celkovému riziku karcinomu prsu. Tyto studie neposkytují důkaz kauzality.

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

V ojedinělých případech byly u uživatelky 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 orálních 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 používání 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 s užíváním COC, ale důkaz souvislosti s užíváním COC není přesvědčivý: žloutenka a/nebo pruritus související s cholestázou, tvorba žlučových kamenů, porfyrie, systémový lupus erythematosus, hemolyticko-uremický syndrom, Sydenhamova chorea, herpes gestationis a ztráta sluchu způsobená otosklerózou.

U žen s dědičným angioedémem mohou exogenní estrogeny vyvolat či zhoršit příznaky angioedému.

Akutní či chronické poruchy funkce jater si mohou vynutit přerušování užívání 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, by se měly během užívání COC vyhnout slunění a expozici ultrafialovému záření.

#### *Lékařské vyšetření/konzultace*

Před prvním užíváním nebo znovuzahájením užívání LEVERETTE je třeba sepsat s pacientkou zdravotní anamnézu (včetně rodinné anamnézy) a vyloučit možné těhotenství. Měl by 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). 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 orální kontraceptiva je nechrání před HIV infekcí (AIDS) ani dalšími pohlavně přenosnými chorobami.

#### *Snížená účinnost*

Účinnost kombinovaného orálního 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 orálního 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 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.

#### *Upozornění na pomocné látky se známým účinkem*

Tento léčivý přípravek obsahuje laktózu. Pacientky se vzácnou dědičnou poruchou intolerance galaktózy, Lappovou laktázovou nedostatečností nebo malabsorpcí glukózy-galaktózy nesmí tento léčivý 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.

#### Interakce

Interakce mezi orálními kontraceptivy a jinými léky mohou vést ke snížení antikoncepčního účinku, ke krvácení z průniku a/nebo k selhání antikoncepce.

#### Jaterní metabolismus

Interakce se může objevit s léky, které indukují jaterní enzymy, což může mít za následek zvýšenou clearance pohlavních hormonů ((např. fenytoin, barbituráty, primidon, karbamazepin, rifampicin, bosentan a léčiva k léčbě HIV (ritonavir, nevirapin) a zřejmě také oxkarbazepin, topiramát, felbamát,



griseofulvin a přípravky obsahující třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*)). Indukce enzymů je obecně nejvyšší kolem 10. dne užívání a může přetrvávat ještě 4 týdny po vysazení přípravku.

#### Interference s enterohepatální cirkulací

některé klinické práce uvádějí, že enterohepatální cirkulace estrogenů může být snížena, podávají-li se určitá antibiotika (například peniciliny, tetracykliny), což může snižovat koncentrace ethinylestradiolu.

#### Postup

Ženy s krátkodobou léčbou některým přípravkem z výše uvedených skupin léků nebo jednotlivými léčivými látkami (látky indukující jaterní enzym) kromě rifampicinu by měly přechodně použít navíc k užívání COC ještě bariérovou metodu kontracepce po dobu léčby a ještě následujících 7 dní po jejím ukončení.

Ženy užívající rifampicin by měly používat navíc bariérovou metodu kontracepce po dobu léčby přípravkem a ještě následujících 28 dnů po jejím ukončení.

Ženám, které dlouhodobě užívají léčivé látky indukující jaterní enzymy, se doporučuje užívat jinou spolehlivou, nehormonální kontracepční metodu.

Užívá-li žena antibiotika (kromě rifampicinu, viz výše), měla by používat bariérovou metodu kontracepce ještě 7 dnů po ukončení léčby.

Pokud léčba přesáhne období užívání aktivních tablet z blistru COC, tablety s placebem se zlikvidují a hned je potřeba načít další balení COC.

#### Vliv LEVERETTE na účinek jiných léčivých přípravků

Orální kontraceptiva mohou ovlivnit metabolismus jiných účinných látek. Tudiž mohou být buď zvýšeny (např. cyklosporin) nebo sníženy (např. lamotrigin) jejich plasmatické a tkáňové koncentrace.

#### Laboratorní vyšetření

Užívání antikoncepčních steroidů může ovlivnit výsledky některých laboratorních testů, včetně biochemických parametrů jaterních, thyreoidálních, adrenálních a renálních funkcí, plasmatických hladin (vazebných) proteinů (např. globulinu vázícího kortikosteroid a lipidové/lipoproteinové frakce), parametry metabolismu uhlovdanů 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 kombinovaná orální kontraceptiva před otěhotněním, ani teratogenní vliv kombinovaných orálních kontraceptiv nezáměrně užívaných v časném těhotenství.

#### *Kojení*

Kojení může být ovlivněno kombinovanými orálními kontraceptivy, která mohou snižovat množství a měnit složení mateřského mléka. Z toho důvodu se užívání kombinovaných orálních 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

Během užívání kombinovaných orálních kontraceptiv obsahujících ethinylestradiolu/levonorgestrelu byly hlášeny následující nežádoucí účinky:

Třída orgánových systémů	Časté ( $\geq 1/100$ až $< 1/10$ )	Méně časté ( $\geq 1/1000$ až $< 1/100$ )	Vzácné ( $< 1/1000$ )
Poruchy oka			Intolerance kontaktních čoček
Gastrointestinální poruchy	Nauzea, bolesti břicha	Zvracení, průjem	
Poruchy imunitního systému			Hypersenzitivita
Abnormální klinické a laboratorní nálezy	Zvýšení hmotnosti		Snížení hmotnosti
Poruchy metabolismu a výživy		Retence tekutin	
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy	Migréna	
Psychiatrické poruchy	Depresivní nálada, změny nálady	Snížení libida	Zvýšení libida
Poruchy reprodukčního systému prsu	Bolest prsů, napětí prsů	Hypertrofie prsů	Vaginální výtok, sekrece z prsů
Poruchy kůže a podkoží		Vyrážka, kopřivka	Erythema nodosum, erythema multiforme

Následující závažné nežádoucí příhody, které byly popsány u žen užívajících COC, jsou rozvedeny v bodě 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití:

- Venózní tromboembolická onemocnění
- Arteriální tromboembolická onemocnění
- Hypertenze
- Jaterní tumory
- Crohnova choroba, ulcerativní kolitida, epilepsie, migréna, děložní myomy, porfyrie, systémový lupus erythematodes, herpes gestationis, Sydenhamova chorea, hemolyticko-uremický syndrom, cholestatická žloutenka
- U žen s dědičným angioedémem mohou exogenní estrogeny vyvolat či zhoršit příznaky angioedému.

U uživatelé orálních 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 COC není znám. Další informace viz body 4.3 Kontraindikace a 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití.

## 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:

Státního ústavu pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

### **4.9 Předávkování**

Doposud nebyly hlášeny žádné případy předávkování. Na základě zkušeností s ostatními orálními 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 orálních 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*

Orálně 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 orální 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.

##### *Metabolismus*

Ethinylestradiol podléhá presystémové konjugaci jak ve stěně tenkého střeva, tak v játrech. Ethinylestradiol je primárně metabolizován aromatickou hydroxylací, vzniká však velké množství různých hydroxylovaných a methylovaných metabolitů, které jsou přítomny jako volné metabolity nebo konjugované s kyselinou glukuronovou a sírovou. Metabolická clearance je 5 ml/min/kg.

### *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, rovnovážného stavu ethinylestradiolu v séru je 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 orálním podání.

#### *Distribuce*

Levonorgestrel je vázán na sérový albumin a na sex hormone binding globulin (SHBG). Pouze 1,5 % celkové sérové hladiny látky je přítomna 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 vázáního proteinu SHBG-vázaná frakce stoupá, zatímco albumin-vázaná frakce klesá.

#### *Metabolismus*

Levonorgestrel je kompletně metabolizován obvyklou cestou metabolismu steroidů. Rychlost metabolické clearance ze séra je asi 1,5 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 orální dávce kombinované orální 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 laktosy

Povidon K30

Krosopovidon (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:**

Laktosa

Povidon K30

Magnesium-stearát

##### **Potahová vrstva:**

Částečně hydrolyzovaný polyvinyl alkohol,

Oxid titaničitý (E171)

Makrogol 3350

Mastek (E553b)

### **6.2 Inkompatibilita**

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 a zvláštní vybavení pro použití, podání nebo implantaci**

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)

#### **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**

30.10.2013

#### **10. DATUM REVIZE TEXTU**

19.6.2015