

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

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

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Žluté potahované (aktivní) tablety:

Jedna potahovaná tableta obsahuje levonorgestrelum 0,15 mg a ethinylestradiolum 0,03 mg.

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna potahovaná tableta obsahuje 80,11 mg laktosy.

Bílé (neaktivní) tablety:

Bílé potahované tablety neobsahují žádné léčivé látky.

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna potahovaná tableta obsahuje 89,50 mg laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Aktivní tablety: žluté, kulaté o průměru přibližně 6 mm a tloušťce přibližně 3 mm.

Neaktivní (placebo) tablety: bílé, kulaté o průměru přibližně 5,7 mm a tloušťce 3,5 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Perorální kontracepce.

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

4.2 Dávkování a způsob podání

4.2.1 Způsob podání:

Perorální podání.

4.2.2 Dávkování

Jak užívat přípravek Lirien

Při správném užívání kombinovaných perorálních kontraceptiv se jejich selhání pohybuje okolo 1 % za rok. Pokud dojde k zapomenutí užití tablety nebo se tablety užívají nesprávným způsobem, četnost selhání se může zvýšit.

Tablety se užívají v naznačeném pořadí každý den přibližně ve stejnou dobu. Zapíjejí se podle potřeby tekutinou. Tablety se užívají nepřetržitě. Užívá se jedna tableta denně po dobu 28 po sobě následujících dní. Užívání z nového blistru začíná následující den po ukončení užívání předchozího blistru. Krvácení z vysazení se obvykle objevuje zhruba za 2-3 dny po užití poslední aktivní tablety a nemusí být ukončeno před zahájením užívání z dalšího balení.

Jak zahájit užívání přípravku Lirien

- 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 Lirien nejlépe hned následující den po užití poslední aktivní tablety (po poslední tabletě obsahující hormony) předchozího kombinovaného perorálního kontraceptiva. Nejpozději však v den následující po obvyklém intervalu bez užívání tablet nebo po období užívání placebo-tablet předchozího kontraceptiva. V případě vaginálního kroužku nebo transdermální náplasti má žena začít užívat přípravek Lirien 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 progestagenové tablety kdykoliv (z implantátu nebo z IUS v den jeho vyjmutí, z injekcí v den, kdy má být aplikována další injekce), ale ve všech těchto případech je třeba doporučit použít navíc po dobu prvních 7 dnů užívání tablet bariérovou metodu kontracepce.

- Užívání po potratu v prvním trimestru

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

- Užívání po porodu nebo po potratu ve druhém trimestru

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

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

Posledních 7 tablet v balení neobsahuje aktivní látku (jedná se o placebo tablety). Proto vynechání jedné z těchto tablet neovlivní účinek přípravku Lirien. Avšak tyto tablety je třeba zlikvidovat, aby nedošlo k neúmyslnému prodloužení doby užívání placeba.

Následující doporučení se týkají vynechání aktivních tablet (1.-3. řada z blistru):

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 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 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 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 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.

3. týden

Vzhledem k nadcházejícímu intervalu bez užívání 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 tablet v obvyklou dobu. Užívání z následujícího balení pak zahájí okamžitě po využití předchozího, tzn. mezi baleními není žádná přestávka. 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. Tím vznikne interval 7 dnů bez užívání tablet 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 nemusí dojít k úplnému vstřebání aktivních tablet a je třeba dalších kontracepčních opatření.

Dojde-li během 3-4 hodin po užití aktivní tablety ke zvracení, lze aplikovat postup při vynechání tablety uvedený v odstavci Postup při vynechání tablet. 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 přípravku Lirien bez užívání placebo tablet ze současného blistru. Tak lze pokračovat podle potřeby až do využívání druhého balení. Během této doby může žena pozorovat intermenstruační krvácení nebo špinění. V pravidelném užívání přípravku Lirien pak žena opět pokračuje po využívání placebo tablet.

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 bez užívání tablet o tolik dnů, o kolik si přeje. Čím kratší bude interval, tím větší je riziko, že nedojde ke krvácení z vysazení, ale že bude docházet během užívání z následujícího balení k intermenstruačnímu krvácení a špinění (podobně jako při oddálení periody).

Zvláštní skupiny uživatelů

Pediatrická populace

Přípravek Lirien je indikován pouze po menarche.

Starší ženy

Neuplatňuje se. Přípravek Lirien není indikován po menopauze.

Ženy s poruchou funkce jater

Přípravek Lirien je kontraindikován u žen s těžkou poruchou funkce jater (viz bod 4.3).

Ženy s poruchou funkce ledvin

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

4.3 Kontraindikace

Kombinovaná perorální kontraceptiva (COC) se nesmí podávat ženám v případech uvedených níže. Pokud se některý z následujících uvedených případů poprvé objeví během užívání COC, užívání přípravku musí být ihned přerušeno.

- 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 právě probíhající nebo v anamnéze až do navrácení hodnot 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.
- Amenorea s nediagnostikovanou příčinou
- Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Přípravek Lirien je kontraindikovaný při současném užívání léčivých přípravků obsahujících ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, 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 Lirien s ženou prodiskutována.

V případě zhoršení nebo prvního výskytu jakéhokoli z těchto stavů nebo rizikových faktorů, žena musí kontaktovat svého lékaře. Lékař rozhodne, zda má být užívání přípravku Lirien ukončeno.

- Cirkulační poruchy

Riziko žilního tromboembolismu (VTE)

Užívání jakékoli kombinované hormonální antikoncepce (CHC) zvyšuje riziko žilního tromboembolismu (VTE) ve srovnání s jejím neužíváním. **Rozhodnutí používat přípravek Lirien má být učiněno po diskusi se ženou, aby se zajistilo, že rozumí riziku VTE u přípravku Lirien, 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 COC opětovně zahájena po pauze v užívání trvající 4 týdny nebo déle.**

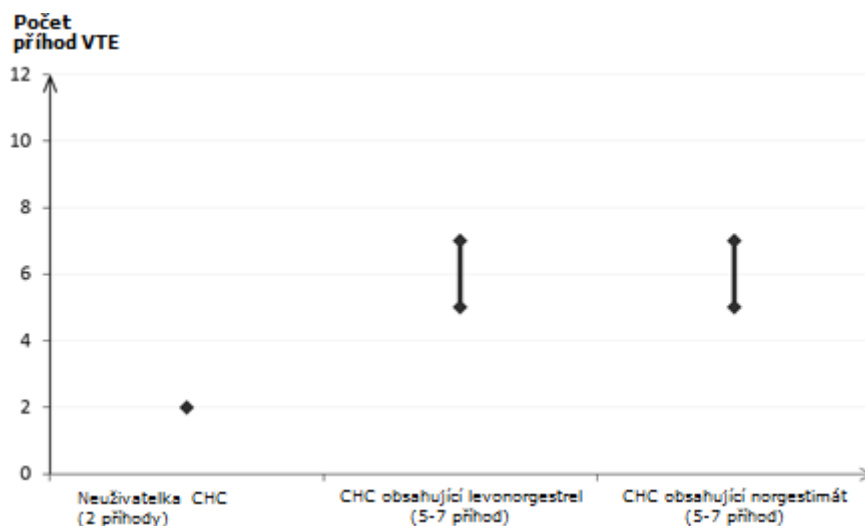
U žen, které neužívají CHC a nejsou těhotné, se asi u 2 z 10 000 vyvine VTE v průběhu jednoho roku. U každé jednotlivé ženy však může být riziko daleko vyšší v závislosti na jejích základních rizikových faktorech (viz níže).

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 příhod VTE na 10 000 žen na rok



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

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

Není žádná dohoda ohledně toho, zda výskyt těchto příhod souvisí s používáním CHC.

Rizikové faktory VTE

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

Přípravek Lirien 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/m ²)	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. Pozn.: dočasná imobilizace včetně cestování letadlem trvající > 4 hodiny) může být též rizikovým faktorem VTE, zejména u žen s dalšími rizikovými faktory	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 antikoncepční metoda pro zabránění nechtěnému těhotenství. Antitrombotická léčba má být zvážena, pokud nebylo užívání přípravku Lirien přerušeno včas.
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 erythematosus, hemolyticko-uremický syndrom, chronické zánětlivé onemocnění střev (Crohnova choroba nebo ulcerózní kolitida) a srpkovitá anémie
Vyšší věk	Zvláště nad 35 let

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

Zvýšené riziko tromboembolismu v těhotenství, a zvláště během šestinedělí musí být zváženo (pro informaci o „Těhotenství a kojení“ viz bod 4.6; viz také graf o riziku VTE).

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 COC.

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 vstojе nebo při chůzi;
- zvýšenou teplotu postižené nohy, zarudnutí nebo změnu barvy kůže dolní končetiny.

Příznaky plicní embolie (PE) mohou zahrnovat:

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

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

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

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

Riziko arteriálního tromboembolismu (ATE)

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

Rizikové faktory ATE

Riziko arteriálních tromboembolických komplikací nebo cerebrovaskulární příhody u uživatelů se zvyšuje u žen s rizikovými faktory (viz tabulka). Přípravek Lirien 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 COC. Ženám ve věku nad 35 let, které dále kouří, má být důrazně doporučeno, aby používaly jinou metodu antikoncepce.
Hypertenze	
Obezita (index tělesné hmotnosti nad 30 kg/m ²)	Při zvýšení BMI se významně zvyšuje riziko. Zvláště důležité u žen s dalšími rizikovými faktory
Pozitivní rodinná anamnéza (arteriální tromboembolismus kdykoli u sourozence nebo rodiče, zvláště v relativně nízkém věku např. do 50 let věku).	Pokud je suspektní hereditární predispozice, má být žena odeslána k odborníkovi na konzultaci před rozhodnutím o používání jakékoli CHC
Migréna	Zvýšení frekvence nebo závažnosti migrény během používání CHC (což může být prodromální známka cévní mozkové příhody) může být důvodem okamžitého ukončení léčby
Další onemocnění související s nežádoucími cévními příhodami	Diabetes mellitus, hyperhomocysteinemie, chlopenní srdeční vada a fibrilace síní, dyslipoproteinemie a systémový lupus erythematoses.

Příznaky ATE

V případě příznaků musí 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 neznámé příčiny;
- ztrátu vědomí nebo omdlení s nebo bez záchvatu.

Dočasné příznaky naznačují, že se jedná o tranzitorní ischemickou ataku (TIA).

Příznaky infarktu myokardu 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

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.

Metaanalýza výsledků 54 epidemiologických studií prokazuje mírně zvýšené relativní riziko ($RR = 1,24$) diagnózy karcinomu prsu u žen užívajících COC. Zvýšené riziko postupně klesá v průběhu 10 let po ukončení užívání. Protože karcinom prsu je u žen do 40 let věku vzácný, převýšení počtu diagnostikovaných případů u žen, které užívají nebo užívaly COC je malé v porovnání s celoživotním rizikem rozvoje karcinomu prsu. Tyto studie neposkytují průkaz kauzality.

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

Užívání COC je spojeno v ojedinělých případech s benigním tumorem jater, a ještě vzácněji s maligním tumorem. Vzácně byly tyto karcinomy příčinou život ohrožujícího nitrobršíšního krvácení. Objeví-li se silná bolest v nadbřišku, zvětšení jater nebo známky nitrobršíšního krvácení u ženy užívající COC, je třeba v diferenciální diagnóze vzít v úvahu možnost hepatálního tumoru.

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

Ostatní stavy

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

Ačkoliv bylo pozorováno malé zvýšení krevního tlaku u mnoha žen užívajících COC, klinicky relevantní zvýšení je vzácné. 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 a ztráta sluchu způsobená otosklerózou.

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

Akutní nebo chronické poruchy jaterních funkcí si mohou vynutit přerušování užívání COC, dokud se markery jaterních funkcí nevrátí k normálním hodnotám. Recidiva cholestatické žloutenky a/nebo pruritus související s cholestázou, které se vyskytly během těhotenství nebo během dřívějšího užívání hormonální antikoncepce, vyžaduje přerušování užívání COC.

Ačkoliv COC mohou mít vliv na periferní inzulinovou rezistenci a glukózovou toleranci, neexistuje žádný důkaz o nutnosti změny léčebného režimu u žen s diabetem, které užívají nízké dávky COC (obsahujících <0,05 mg ethinylestradiolu). Avšak ženy s diabetem mají být pečlivě monitorovány.

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

Příležitostně se může vyskytnout chloasma, především u žen s chloasma gravidarum v anamnéze. Ženám s dispozicí ke vzniku chloasmat se během užívání COC doporučuje vyhnout se přímému slunečnímu nebo 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 zahájením užívání přípravku Lirien má být vypracována kompletní osobní anamnéza (včetně rodinné anamnézy) a musí být vyloučeno těhotenství. Má být změřen krevní tlak a provedeno celkové vyšetření, zejména s ohledem na kontraindikace (viz bod 4.3 Kontraindikace) a zvláštní upozornění (viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití). Je důležité, aby byla žena upozorněna na informace o žilní a arteriální trombóze, včetně rizika přípravku Lirien v porovnání s dalšími typy CHC, na příznaky VTE a ATE, známé rizikové faktory a co má dělat v případě suspektu trombózy.

Ženy mají být také informovány o tom, aby si pečlivě přečetly příbalovou informaci a dodržovaly uvedené pokyny. Četnost a povaha těchto vyšetření mají být založeny na zavedených praktických postupech a přizpůsobeny individuálním potřebám každé ženy.

Ženy mají být poučeny, že perorální kontraceptiva nechrání před infekcí HIV (AIDS) ani před dalšími pohlavně přenosnými chorobami.

Snížení účinnosti

Účinnost kombinovaných perorálních kontraceptiv může být snížena

- při vynechání tablety (viz bod 4.2 Postup při vynechání tablet),
- v případě gastrointestinálních poruch (viz bod 4.2 Postup v případě gastrointestinálních obtíží),
- při současném užívání některých léků (viz bod 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce).

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. Krvácení (špinění nebo intermenstruační krvácení) bylo

pozorováno u více než 50 % uživatelů perorálních kontraceptiv obsahujících ethinylestradiol / levonorgestrel během prvních šesti cyklů podávání.

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., 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 galaktosy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento přípravek užívat.

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 Lirien

Interakce mezi perorálními kontraceptivy a jinými léky, které indukují jaterní enzymy, mohou mít za následek zvýšenou clearance pohlavních hormonů a mohou vést ke krvácení z průniku a/nebo k selhání kontracepce. Následující interakce byly popsány v literatuře.

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, které se léčí některým z těchto léků, mají přechodně používat navíc bariérovou kontracepční metodu nebo použít jinou metodu kontracepce. Bariérová metoda má být používána po dobu léčby souběžně podávaným lékem a dalších 28 dní po ukončení léčby. Pokud léčba zasáhne do období ukončení užívání aktivních tablet COC ze stávajícího balení, placebo tablety z balení mají být zlikvidovány a další balení COC má být načato bez obvyklého intervalu užívání placebo tablet.

Snížení absorpce: léky, které zvyšují gastrointestinální motilitu, jako např. metoklopramid, mohou snížit absorpci hormonů.

Látky zvyšující clearance COC (snižují účinnost COC enzymovou indukcí) například:

fenytoin, barbituráty, primidon, karbamazepin, rifampicin, a zřejmě také oxkarbazepin, topiramát, felbamát, griseofulvin a přípravky obsahující třezalku tečkovanou.

Látky s variabilním účinkem na clearance COC (např. ritonavir, nevirapin)

Při současném podávání s COC, mnoho kombinací inhibitorů HIV proteázy a nenukleosidových inhibitorů reverzní transkriptázy může snižovat nebo zvyšovat plazmatickou koncentraci estrogenu a progestinu. Tyto změny mohou být v některých případech klinicky významné.

Troleandomycin může během současného podávání spolu s kombinovanými perorálními kontraceptivy zvýšit riziko intrahepatální cholestázy.

Látky snižující clearance COC (enzymové inhibitory)

Silné a střední inhibitory CYP3A4 jako azolová antimykotika (např. itraconazol, vorikonazol, flukonazol), verapamil, diltiazem a grapefruitový džus mohou zvýšit plasmatickou koncentraci estrogenu nebo progestinu 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 COC na jiné léčivé přípravky

Perorální kontraceptiva mohou interferovat s metabolismem některých jiných léků. Tudíž jejich plasmatické a tkáňové koncentrace mohou být buď zvýšeny (např. cyklosporin) nebo sníženy (např. 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 plasmatické koncentrace substrátů CYP3A4 (např. midazolamu) zatímco plasmatické 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 na 5násobek horní hranice normálních hodnot (ULN) výrazně častěji u žen, které užívaly léčivé přípravky obsahující ethinylestradiol, jako jsou kombinovaná hormonální kontraceptiva (CHC). Navíc také u pacientek léčených glekaprevirem/pibrentasvirem nebo sofosbuvirem/velpatasvirem/voxilaprevirem bylo pozorováno zvýšení hladin ALT u žen užívajících léčivé přípravky obsahující ethinylestradiol, jako je CHC (viz bod 4.3).

Proto je třeba uživatelky přípravku Lirien před zahájením léčby těmito léčebnými režimy převést na alternativní antikoncepční metodu (např. antikoncepci obsahující jen gestagen nebo nehormonální metody antikoncepce). Přípravek Lirien je možné znovu začít užívat 2 týdny po ukončení léčby těmito 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, plasmatických hladin (vazebných) proteinů např. kortikosteroidy vázající globulin a lipid/lipoproteinové frakce, parametry metabolismu cukrů a parametry koagulace a fibrinolýzy. Změny však obvykle zůstávají v rozmezí normálních laboratorních hodnot.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Přípravek Lirien není indikován během těhotenství.

Pokud dojde k početí v průběhu užívání přípravku Lirien, přípravek se musí okamžitě přestat užívat.

Rozsáhlé epidemiologické studie však neukázaly ani zvýšené riziko poškození dětí narozených ženám, které užívaly COC v případě nechtěného početí, ani teratogenní vliv na nechtěné užívání antikoncepčních pilulek v časném těhotenství.

Při opětovném zahájení užívání přípravku Lirien po porodu je třeba vzít v úvahu zvýšené riziko VTE v šestinedělí (viz body 4.2 a 4.4).

Kojení

Kojení může být ovlivněno kombinovanými perorálními kontraceptivy, která mohou snížit množství a měnit složení mateřského mléka. Proto se užívání kombinovaných perorálních kontraceptiv nedoporučuje až do úplného odstavení dítěte. Malé množství kontracepčních steroidů a/nebo jejich metabolitů může být vylučováno do mléka. Toto množství může mít vliv na kojené dítě.

4.7. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8. Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky jsou nauzea, bolest břicha, zvýšení tělesné hmotnosti, bolest hlavy, deprese, změny nálady, bolest a citlivost prsou. Tyto nežádoucí účinky se vyskytují u ≥ 1 % až ≤ 10 % uživatelů.

Závažnými nežádoucími účinky jsou arteriální a venózní tromboembolismus.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny během užívání COC obsahující ethinylestradiol/levonorgestrel:

Třídy orgánových systémů	Časté ($\geq 1/100$ až $<1/10$)	Méně časté ($\geq 1/1000$ až $<1/100$)	Vzácné ($\geq 1/10000$ až $<1/1000$)	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
Poruchy oka			Intolerance kontaktních čoček	
Gastrointestinální poruchy	Nauzea Bolest břicha	Zvracení Průjem		
Poruchy imunitního systému			Hypersenzitivita	exacerbace příznaků dědičného a získaného angioedému

Vyšetření	Zvýšení tělesné hmotnosti		Snížení tělesné hmotnosti	
Poruchy metabolismu a výživy		Retence tekutin		
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy	Migréna		
Psychiatrické poruchy	Depresivní nálada Změna nálady	Snížení libida	Zvýšení libida	
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Citlivost prsů Bolest prsů	Zvětšení prsů	Výtok z prsů Vaginální výtok	
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Vyrážka	Kopřivka	Erythema nodosum Erythema multiforme	
Poruchy cévního systému			Venózní tromboembolismus (VTE) Arteriální tromboembolismus (ATE)	

Popis vybraných nežádoucích účinků

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

Nežádoucí účinky s velmi nízkou frekvencí nebo opožděným nástupem symptomů, které mají vztah ke skupině kombinovaných perorálních kontraceptiv, jsou uvedeny níže (viz také body 4.3 a 4.4).:

Tumory

- U uživatelů 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

- Zvýšené riziko pankreatitidy u žen s hypertriacylglyceroemií
- 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
- U žen s vrozeným angioedémem mohou exogenní estrogény indukovat nebo exacerbovat symptomy angioedému
- 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 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

Nebyly hlášeny žádné závažné nežádoucí účinky z předávkování. Příznaky způsobené předávkováním perorální antikoncepcí mohou zahrnovat nauzeu, zvracení, a u mladých dívek se může objevit slabé vaginální krvácení. Neexistuje specifické antidotum a další léčení, je-li nezbytné, se řídí příznaky.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

ATC kód: G03AA07

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

Klinické studie byly provedeny u 2 498 žen ve věku 18 a 40 let. Pearl index vypočítaný z těchto testů byl 0,69 (95% interval spolehlivosti 0,30 - 1,36) na základě 15 026 cyklů.

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 hodin po užití tablety s 30 mikrogramy ethinylestradiolu. Během absorpce a během prvního průchodu játry je ethinylestradiol extenzivně metabolizován, což má za následek průměrnou perorální biologickou dostupnost okolo 40-60 % (interindividuální variabilita).

Distribuce

Ethinylestradiol se silně (z 98 %), ale nespecificky váže na sérový albumin a indukuje zvýšení sérové koncentrace SHBG. Absolutní distribuční objem ethinylestradiolu je kolem 5 l/kg.

Biotransformace

Ethinylestradiol je kompletně metabolizován (plazmatická clearance 5 ml / min / kg). Vzniklé metabolity jsou vylučovány močí (40 %) a žlučí/stolicí (60 %).

Ethinylestradiol je reverzibilní inhibitor enzymů CYP2C19, CYP1A1 and CYP1A2 in vitro a také inhibitor CYP3A4 / 5, CYP2C8 and CYP2J2.

Eliminace

Hladiny ethinylestradiolu klesají ve dvou fázích charakterizovaných poločasem okolo 1-2 hodin a okolo 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 s obsahem 150 mikrogramů levonorgestrelu a 30 mikrogramů ethinylestradiolu stoupá koncentrace ethinylestradiolu v séru 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 užívání.

Levonorgestrel

Absorpce

Levonorgestrel je po perorálním podání rychle a kompletně absorbován. Maximální sérové hladiny asi 2,3 ng/ml je dosaženo za asi 1,3 hodiny po požití jednotlivé dávky 150 mikrogramů levonorgestrelu. Levonorgestrel je téměř 100% biologicky dostupný po perorálním podání.

Distribuce

Levonorgestrel je vázán na sérový albumin a na sex hormone binding globulin (SHBG). Pouze 1,1 % celkové sérové hladiny látky je přítomna ve formě volného steroidu, cca 65 % je specificky vázáno na SHBG a okolo 35 % nespecificky na albumin. Zvýšená koncentrace SHBG, vyvolaná ethinyestradiolem, ovlivňuje relativní distribuci levonorgestrelu v jednotlivých proteinových frakcích. Po indukci vázacího proteinu SHBG-vázaná frakce stoupá, zatímco volná a albumin-vázaná frakce klesají. Distribuční objem levonorgestrelu je po jedné dávce 129 l.

Biotransformace

Levonorgestrel je rozsáhle metabolizován.

Hlavní metabolity v plazmě jsou nekonjugované a konjugované formy 3a, 5p-tetrahydrolevonorgestrelu. Na základě in vitro a in vivo studií je CYP3A4 hlavním enzymem účastnícím se oxidativního metabolismu levonorgestrelu. Rychlost metabolické clearance ze séra je asi 1,0 ml/min/kg.

Eliminace

Sérové hladiny levonorgestrelu klesají ve dvou fázích. Závěrečná fáze je charakterizována poločasem přibližně 25 hodin. Levonorgestrel je před vyloučením metabolizován. Metabolity levonorgestrelu jsou vylučovány močí a žlučí (stolicí) v poměru přibližně 1:1. Poločas exkrece metabolitů je asi 1 den.

Rovnovážný stav

Po opakovaném denním podávání přípravku Lirien koncentrace levonorgestrelu stoupá asi třikrát a dosahuje rovnovážného stavu ve druhé polovině léčebného cyklu. Farmakokinetika levonorgestrelu je ovlivněna hladinou SHBG v plasmě, která se zvyšuje 1,5 - 1,6krát po dobu

denního užívání kombinované antikoncepce s obsahem estradiolu. Tento efekt vede k redukci clearance na 0,7 ml/min/kg a asi 100 l v rovnovážném stavu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti přípravku

Preklinické konvenční studie všeobecné toxicity, genotoxicity, karcinogenního potenciálu a reprodukční toxicity neodhalily žádná jiná rizika pro člověka, než která mohou být vysvětlena na základě známého hormonálního profilu ethinylestradiolu a levonorgestrelu.

Je třeba stále pamatováno na to, že pohlavní steroidy mohou podporovat růst určitých hormon-dependentních tkání a tumorů.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1. Seznam pomocných látek

Aktivní tablety (žluté):

Jádro tablety

Monohydrát laktosy

Povidon K30 (E1201)

Krospovidon typ A

Magnesium-stearát

Potahová vrstva:

Částečně hydrolyzovaný polyvinylalkohol

Oxid titaničitý (E171)

Makrogol 3350

Mastek (E553b)

Žlutý oxid železitý (E172)

Placebo tablety (bílé):

Jádro tablety

Laktosa

Povidon K-30 (E1201)

Magnesium-stearát

Potahová vrstva:

Částečně hydrolyzovaný polyvinylalkohol

Oxid titaničitý (E171)

Makrogol 3350

Mastek (E553b)

6.2. Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3. Doba použitelnosti

2 roky

6.4. Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

6.5. Druh obalu a obsah balení

PVC/PVDC/Al blistr, krabička.

1 x 21+7 potahovaných tablet (21 aktivních tablet a 7 placebo tablet)
3 x 21+7 potahovaných tablet (21 aktivních tablet a 7 placebo tablet)
6 x 21+7 potahovaných tablet (21 aktivních tablet a 7 placebo tablet)
13 x 21+7 potahovaných tablet (21 aktivních tablet a 7 placebo tablet)

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6. Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

LITcon Pharma SE
Rohanské nábřeží 678/23
186 00 Praha – Karlín
Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

17/080/19-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 24. 6. 2021

Datum posledního prodloužení registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

3. 11. 2022