

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

LOETTE 0,1 mg/0,02 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna růžová potahovaná tableta obsahuje 0,1 mg levonorgestrelu a 0,02 mg ethinylestradiolu. Bílé potahované tablety neobsahují žádné léčivé látky.

Pomocné látky se známým účinkem:
Potahované tablety obsahují monohydrát laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

21 kulatých bikonvexních růžových potahovaných tablet, na jedné straně vyraženo „W“, na druhé straně vyraženo „912“.

7 kulatých bikonvexních bílých potahovaných tablet (placebo).

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Prevence otěhotnění.

Léčba mírného a středně těžkého acne vulgaris u postmenarchálních premenopauzálních žen, užívajících antikoncepci.

4.2 Dávkování a způsob podání

Jak užívat přípravek LOETTE

Tablety se musí užívat v pořadí uvedeném na balení každý den přibližně ve stejnou denní dobu.

21+7 tablet: Užívá se jedna tableta denně po dobu 28 po sobě následujících dní. Následující den po přestávce v užívání se začínají užívat tablety z nového balení.

Jak začít užívat přípravek LOETTE

Užívání tablet přípravku LOETTE by mělo začít prvním dnem menstruačního cyklu (tj. prvním dnem menstruačního krvácení).

Doporučení v případě gastrointestinálních poruch

V případě závažných gastrointestinálních poruch nemusí dojít k úplnému vstřebání účinných látek, a proto se doporučuje používat ještě doplňkovou nehormonální antikoncepční metodu.

Dojde-li ke zvracení nebo těžkému průjmu do 3 až 4 hodin po užití tablety, v takovém případě se postupuje jako při zapomenuté tabletě.

Zapomenutí užití tablety

Pokud dojde k opomenutí užití aktivní tablety a zvláště pokud neužitá tablety překročí do období užívání tablet bez léčivé látky, může dojít ke snížení antikoncepčního účinku.

- Když žena zapomene užít jednu aktivní tabletu přípravku LOETTE, měla by si ji vzít nejpozději do 12 hodin od běžné doby užívání. Další tablety se užívají v obvyklou dobu.
- Jestliže doba od užití poslední aktivní tablety přesáhne 12 hodin nebo pokud nejsou včas užity 2 a více aktivní tablety, antikoncepční ochrana může být snížena. Poslední zapomenutá tableta se má užít co nejdříve, jakmile si to žena uvědomí. Další tablety se užívají v obvyklou dobu, a to i v případě, že by v jeden den měly být užity dvě tablety. Avšak po následujících 7 dní je nutné používat nějakou doplňkovou nehormonální antikoncepční metodu.

Jestliže těchto 7 dní přesáhne přes poslední aktivní tabletu v balení, po užití poslední aktivní tablety z prvního balení se následující den pokračuje užitím první aktivní tablety z následujícího balení. Neúčinné tablety z prvního balení se tedy neužívají a zlikvidují se. Tím se zabrání prodloužení přestávky v užívání účinných tablet, což by mohlo zvýšit riziko vzniku ovulace. V tomto případě není pravděpodobné, že by se krvácení z hormonálního spádu dostavilo dříve než v době užívání neúčinných tablet z druhého balení, ale může dojít ke špinění nebo k intermenstruačnímu krvácení v období užívání účinných tablet.

Nedojde-li ke krvácení z hormonálního spádu ani po doužívání druhého balení, je třeba nejprve vyloučit možnost těhotenství a teprve poté přípravek znovu začít užívat.

Chyby v užívání neaktivních tablet v průběhu 4. týdne cyklu je možno ignorovat za předpokladu, že užití první aktivní tablety následujícího balení začne ve správný den.

4.3 Kontraindikace

Kombinovaná orální 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.

- Precitlivělost na některou z léčivých látek levonorgestrel a ethinylestradiol nebo z pomocných látek přípravku LOETTE.
- Trombóza žil nyní nebo v anamnéze (trombóza hlubokých žil, plicní embolie).
- Arteriální trombóza nyní nebo v anamnéze (např. infarkt myokardu) nebo prodromální příznaky (např.: angina pectoris a tranzitorní ischemická ataka).
- Trombóza nyní nebo v anamnéze s prodromálními příznaky (např.: přechodná ischemická ataka, angina pectoris).
- Cévní mozková příhoda nyní nebo v anamnéze.
- Přítomnost závažných nebo mnohočetných rizikových faktorů tromboembolické nemoci nebo arteriální tromboembolie může být kontraindikací (viz bod 4.4).
- Migréna s fokálními neurologickými symptomy v anamnéze.
- Diabetes s cévními změnami.
- Závažná jaterní onemocnění nyní nebo v anamnéze, dokud se jaterní funkce nevrátí do normálu.
- Jaterní karcinomy nyní nebo v anamnéze (benigní nebo maligní)
- Známé nebo suspektní hormonálně ovlivnitelné malignity (např. pohlavních orgánů nebo prsů).
- Nediagnostikované vaginální krvácení.

Přípravek LOETTE 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

Zvláštní upozornění

Depresivní nálada a deprese jsou dobře známé nežádoucí účinky užívání hormonální antikoncepce (viz bod 4.8). Deprese může být těžká a je známým rizikovým faktorem sebevražedného chování a sebevražd. Ženám je třeba doporučit, aby se v případě změn nálady a příznaků deprese obrátily na svého lékaře, a to včetně období krátce po zahájení léčby.

Pokud je některý z následujících níže uvedených případů/rizikových faktorů přítomen, je třeba zhodnotit výhody užívání COC s ohledem na možná rizika individuálně, a informovat o nich každou ženu, než se rozhodne užívat COC. V případě zhoršení, exacerbace nebo prvního příznaku některého z těchto případů nebo rizikových faktorů, žena musí kontaktovat svého lékaře. Lékař musí rozhodnout, zda užívání COC má být přerušeno.

- *Poruchy oběhového systému*

Epidemiologické studie prokázaly, že výskyt venózních tromboembolických příhod (VTE) u pacientek užívajících kontraceptiva s nízkou dávkou estrogenu (do 50 mcg ethinylestradiolu) se pohybuje od 20 do 40 případů na 100 tisíc žen, které užívají kontraceptiva jeden rok. Toto riziko odhadu se liší v závislosti na progestinu. Pro srovnání u žen, které přípravky neužívají, je riziko 5 až 10 případů na 100 tisíc žen za jeden rok. Užívání jakékoli kombinované orální antikoncepce s sebou nese zvýšené riziko venózních tromboembolických příhod (VTE) ve srovnání se ženami, které perorální antikoncepci neužívají.

Zvýšené riziko VTE je nejvyšší u ženy v průběhu prvního roku užívání kombinované orální antikoncepce. Toto zvýšené riziko je menší než riziko VTE v těhotenství, kdy se odhaduje ve výši asi 60 případů na 100 000 těhotenství. 1–2 % případů VTE končí fatálně.

Celkový absolutní výskyt VTE v případě levonorgestrelu, který obsahuje kombinované orální antikoncepce obsahující 30 mcg ethinylestradiolu, je přibližně 20 případů na 100 tisíc žen za jeden rok. Epidemiologické studie prokázaly souvislost mezi užíváním kombinovaných COC a zvýšeným rizikem vzniku infarktu myokardu, tranzitorní ischemické ataky a mozkové příhody.

Velmi vzácně byl u uživatelék hormonální antikoncepce (pilulek) hlášen výskyt trombózy v jiných cévách, např.: jatrní, mezenterické, cévy ledvin, cévy a arterie sítnice. Neexistuje však shoda na tom, zda je výskyt těchto příhod spojen s užíváním hormonální antikoncepce.

Symptomy (příznaky) venózních nebo arteriálních trombotických/tromboembolických příhod nebo cévní mozkové příhody mohou zahrnovat:

- nezvyklou unilaterální bolest nohou a/nebo otok
- náhlou silnou bolest na hrudníku, bez ohledu na to, zda vystřeluje do levé paže
- náhlou dušnost
- náhlý záchvat kašle
- závrat'
- kolaps s nebo bez fokálních záchvatů
- slabost nebo velmi výrazné ochromení náhle postihující jednu část těla
- motorické poruchy
- akutní bolest břicha

Riziko tromboembolických komplikací u uživatelů COC se dále zvyšuje s následujícími rizikovými faktory:

- vyšší věk
- pozitivní rodinná anamnéza (venózní tromboembolie u sourozenců nebo rodičů v relativně mladém věku). Pokud je dědičná predispozice, měla by být žena doporučena ke specialistovi, než se rozhodne užívat jakékoli COC.
- delší imobilizace, velký chirurgický výkon, jakýkoli chirurgický výkon na nohách nebo rozsáhlé poranění. V těchto případech je vhodné přerušit užívání COC (v případě plánované operace nejméně čtyři týdny předem) a užívání znovu zahájit až dva týdny po úplném zotavení.
- obezita (body mass index vyšší 30 kg/m²).
- neexistuje shoda na možnou roli křečových žil a povrchové tromboflebitidy v případě počátku nebo progresu trombózy žil.

Riziko arteriálních tromboembolických komplikací nebo cerebrovaskulárních příhod u uživatelů COC se dále zvyšuje s následujícími rizikovými faktory:

- vyšší věk
- kouření (ženám ve věku nad 35 let, které chtějí COC užívat, je třeba důrazně doporučit, aby přestaly kouřit).
- dyslipoproteinémie
- hypertenze
- migréna
- onemocnění srdečních chlopní
- fibrilace síní

Je třeba vzít v úvahu zvýšené riziko tromboembolie v době šestinedělí (viz bod 4.6 Těhotenství a kojení).

K dalším onemocněním, která jsou spojena s nežádoucími cévními účinky, patří diabetes mellitus, systémový lupus erythematosus, hemolyticko-uremický syndrom, chronické zánětlivé onemocnění střev (Crohnova choroba nebo ulcerózní kolitida) a srpkovitá anémie.

Zvýšení frekvence nebo závažnosti migrény během COC užívání (což mohou být prodromální cerebrovaskulární příhody) může být důvodem k okamžitému přerušení užívání COC.

Biochemické faktory, které mohou indikovat dědičnou nebo získanou predispozici k venózní nebo arteriální trombóze, zahrnují rezistence k aktivovanému proteinu C (APC), uhyperhomocysteinémie, antitrombin-III deficiencie, protein C deficiencie, protein S deficiencie, antifosfolipidové protilátky (antikardiolipinové protilátky, lupusové protilátky).

- *Karcinomy*

Zvýšené riziko rakoviny děložního čípku u dlouhodobých uživatelů COC bylo hlášeno v některých epidemiologických studiích, stále však přetrvávají polemiky o tom, do jaké míry jsou tyto nálezy způsobeny rozdíly v sexuální chování a dalšími faktory, jako je přetrvávající infekce lidským papilomavirem (HPV).

Metaanalýza výsledků 54 epidemiologických studií prokazuje mírně zvýšené relativní riziko (1,24) diagnostikované rakoviny prsu u žen užívajících COC. Zvýšené riziko postupně mizí v průběhu 10 let po ukončení užívání. Protože rakovina prsu je u žen do 40 let věku vzácná, převýšení počtu diagnostikovaných případů u žen, které užívají nebo užívaly COC je malé v porovnání s celoživotním rizikem rozvoje rakoviny prsu. Tyto studie neposkytují důkaz příčiny.

Pozorované zvýšení rizika diagnostikované rakoviny prsu může být důsledkem časnějšího odhalení rakoviny prsu u uživatelů COC, biologickými účinky COC nebo důsledkem obou kombinací. U uživatelů perorální antikoncepce je diagnostikovaná rakovina prsu klinicky méně rozvinutá než u žen, které nikdy perorální antikoncepci neužívaly.

Užívání COC je spojeno ve velmi vzácných případech s benigním tumorem jater, a v extrémně vzácných případech s maligním karcinomem. V ojedinělých případech tyto karcinomy vedly k životu ohrožující abdominální hemoragii. Možnost jaterního karcinomu by měla být zvážena v diferenciální diagnostice silné bolesti v nadbřišku, zvětšení jater nebo známky intraabdominální hemoragie u žen užívajících COC.

- *Ostatní*

Ženy s hypertriglyceridemií nebo s rodinnou anamnézou mohou být vystaveny vyššímu riziku pankreatitidy během užívání COC.

Ačkoliv bylo pozorováno malé zvýšení krevního tlaku u mnoha žen užívajících COC, klinicky relevantní zvýšení je vzácné. Pouze v těchto vzácných případech je nutné okamžité přerušení užívání COC. Jestliže během užívání COC již existující hypertenze, stále zvýšený krevní tlak nebo významně zvýšený krevní tlak neodpovídají adekvátně na antihypertenzní léčbu, užívání COC musí být přerušeno. Pokud je to považováno za vhodné, v užívání COC může být opět pokračováno v případě, že normotenzivních hodnot je dosaženo po antihypertenzní léčbě.

Následující případy, které byly hlášeny, se vyskytly nebo zhoršily jak během těhotenství, tak během užívání COC, avšak neexistuje shoda na tom, zda je výskyt těchto případů spojen s užíváním COC: žloutenka a/nebo pruritus související s cholestázou; žlučové kameny; porfyrie; systémový lupus erythematodes; hemolytický uremický syndrom; Sydenhamova chorea; herpes gestationis; otoskleróza ztráta sluchu.

Angioedém

Exogenní estrogeny vyvolat nebo zhoršit příznaky dědičného nebo získaného angioedému.

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

Ačkoliv COC mohou mít vliv na periferní inzulinovou rezistenci a glukózovou toleranci, neexistuje žádný materiál o nutnosti změny léčebného režimu u žen s diabetem, které užívají nízké dávky COC. Avšak ženy s diabetem mají být pečlivě monitorovány, zejména v počáteční fázi užívání COC.

Během užívání COC bylo hlášeno zhoršení Crohnovy choroby a ulcerózní kolitidy.

Příležitostně se může vyskytnout chloasma, především u žen s chloasma gravidarum v anamnéze. Ženám s náchylností k chloasma se během užívání COC doporučuje vyhnout se přímému slunečnímu nebo ultrafialovému záření.

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

Lékařské vyšetření/konzultace

Před zahájením užívání ethinylestradiolu/levonorgestrelu má být vypracována kompletní osobní anamnéza (včetně rodinné anamnézy) a musí být vyloučeno těhotenství. Měl by být změřen krevní tlak a ženy by měly být celkově vyšetřeny, zejména s ohledem na kontraindikace (viz bod 4.3 Kontraindikace) a zvláštní upozornění (viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití). Ženy by také měly být informovány o tom, aby si pečlivě přečetly příbalovou informaci a dodržovaly uvedené pokyny. Četnost a povaha těchto vyšetření by měly být založeny na zavedených praktických postupech a přizpůsobeny individuálním potřebám každé ženy.

Ženy mají být poučeny, že perorální kontraceptiva nechrání proti HIV infekci (AIDS) ani před dalšími chorobami přenášenými pohlavním stykem.

Snížená účinnost

V případě vynechání tablet, zvracení nebo průjmu nebo souběžné medikace může dojít ke snížení účinnosti COC.

Snížení kontroly cyklu

U všech COC se může vyskytnout nepravidelné krvácení (krvácení z průniku/špinění), a to zvláště v průběhu prvních měsíců užívání. Proto hodnocení každého nepravidelného krvácení má smysl až po adaptačním intervalu přibližně tří cyklů.

Jestliže tyto stavy přetrvávají nebo se opakují, je třeba uvažovat o nehormonální příčině a využít k tomu přiměřené diagnostické metody, aby se vyloučily malignity nebo těhotenství. Ty mohou zahrnovat i kyretáž.

U některých žen se v době intervalu bez užívání tablet nemusí dostavit krvácení z hormonálního spádu. Pokud byla COC správně užívána podle pokynů uvedených v bodu 4.2 Dávkování a způsob podání, je nepravděpodobné, že je žena těhotná. Pokud nebyla COC správně užívána podle těchto pokynů předtím, než došlo k prvnímu vynechání krvácení z hormonálního spádu, nebo pokud se nedostaví krvácení z hormonálního spádu dvakrát za sebou, je třeba ihned přerušit užívání tablet a vyloučit možné těhotenství.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

• Interakce

Interakce mezi COC a jinými léčivými přípravky mohou snižovat účinnost COC a mohou vést ke krvácení z průniku/nebo k selhání antikoncepce.

Ženám, které jsou léčeny některými z těchto léčivých přípravků, je doporučeno dočasně používat bariérovou metodu nebo jinou nehormonální antikoncepční metodu současně s užíváním COC. Ještě nejméně 7 dalších dní po ukončení užívání látek, které mohou vést ke snížení hladin COC v séru, se doporučuje používat nějakou náhradní nehormonální antikoncepční metodu. Během užívání látek a 28 dnů po ukončení léčby látkami, které vedou k indukci jaterních mikrozomálních enzymů, musí být používána bariérová nehormonální antikoncepční metoda.

Pokud souběžná léčba antibiotiky pokračuje i po skončení užívání aktivních tablet v COC balení, neaktivní tablety mají být vynechány a mají se začít užívat tablety z dalšího COC balení.

Jaterní metabolismus: Interakce se mohou objevit u léčivých přípravků, které indukují jaterní mikrozomální enzymy, což vede ke zvýšené clearance pohlavních hormonů (např. fenytoin, barbituráty, primidon, karbamazepin, rifampicin a možná také oxkarbazepin, topiramát, felbamát, griseofulvin a přípravky obsahující rostlinné přípravky, třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*)).

Byla hlášena potenciální možnost zvýšení hepatického jaterního metabolismu při užití HIV proteázy (např. ritonavir) a nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy (např. nevirapin) a jejich kombinace.

Troleandomycin může zvyšovat riziko intrahepatální cholestázy při souběžném užívání s COC.

Orální kontraceptiva mohou spolupůsobit na metabolizaci jiných léčivých přípravků. Zvýšená plazmatická koncentrace cyklosporinu byla hlášena při souběžném užívání OC. COC indukují metabolismus lamotriginu, což vede k subterapeutické koncentraci lamotriginu v plasmě.

- Laboratorní testy

Užívání antikoncepčních steroidů se může promítnout do výsledků některých laboratorních testů včetně biochemických parametrů jaterních funkcí, funkcí štítné žlázy, funkcí nadledvin a renálních funkcí, plazmatických hladin vazebných proteinů, např. kortikosteroidy vazebný globulin a lipidy/lipoproteinové frakce, parametrů metabolismu sacharidů a parametrů koagulace a fibrinolýzy. Změny zůstávají většinou v rámci normálních laboratorních hodnot.

Poznámka: Při předepisování léků, které se mají užívat současně, je třeba konzultovat dostupné informace, aby se předešlo potenciálním interakcím.

Farmakodynamické interakce

Během klinických studií u pacientek léčených pro virovou hepatitidu C (HCV) léčivými přípravky obsahujícími ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir s ribavirinem nebo bez ribavirinu, došlo k zvýšení aminotransferázy (ALT) na více než 5násobek horní hranice normálních hodnot (ULN) výrazně častěji u žen, které užívaly přípravky obsahující ethinylestradiol, jako jsou kombinovaná hormonální kontraceptiva (CHC). Navíc také u pacientek léčených glekaprevirem/pibrentasvirem nebo sofosbuvirem/velpatasvirem/voxilaprevirem bylo pozorováno zvýšení hladin ALT u žen užívajících léčivé přípravky obsahující ethinylestradiol, jako je CHC (viz bod 4.3).

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ethinylestradiol/levonorgestrel není indikován během těhotenství.

Pokud dojde k početí v průběhu užívání ethinylestradiolu/levonorgestrelu, přípravek se musí okamžitě přestat užívat.

Avšak rozsáhlé epidemiologické studie 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.

Kojení může být ovlivněno antikoncepčními pilulkami, které mohou snížit množství a složení mateřského mléka. Proto se užívání kombinované perorální antikoncepce nedoporučuje až do úplného odstavení dítěte. V mléce kojících matek byla identifikována malá množství antikoncepčních steroidů a/nebo metabolitů, Toto množství může mít vliv na kojené dítě.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Ethinylestradiol/levonorgestrel nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny během užívání ethinylestradiolu/levonorgestrelu:

Třídy orgánových systémů	Časté ($\geq 1/100$)	Méně časté ($\geq 1/1000$ až $<1/100$)	Vzácné ($< 1/1000$)	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
Poruchy oka			Nesnášenlivost kontaktních čoček	
Gastrointestinální	Nauzea	Zvracení		

poruchy	Bolest břicha	Průjem		
Poruchy imunitního systému			Hypersenzitivita	Exacerbace příznaků dědičného a získaného angioedému
Vyšetření	Zvýšení váhy		Snížení váhy	
Poruchy metabolismu a výživy		Zadržování tekutin		
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy	Migréna		
Psychiatrické poruchy	Depresivní nálada Změna nálady	Snížení libida	Zvýšení libida	
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Citlivost prsu Bolest prsu	Zvětšení prsu	Výtok z prsu Vaginální výtok	
Poruchy kůže a podkožní tkáň		Vyrážka Kopřivka	Erythema nodosum Erythema multiforme	

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

- venózní tromboembolické poruchy
- arteriální tromboembolické poruchy
- hypertenze
- jaterní karcinomy
- Crohnova choroba, ulcerózní kolitida, porfyrie, systémový lupus erythematosus, herpes gestationis, Sydenhamova chorea, hemolytický uremický syndrom, cholestatická žloutenka.
- U žen s vrozeným nebo získaným angioedémem mohou exogenní estrogeny vyvolat nebo zhoršit příznaky vrozeného nebo získaného angioedému.

U uživatelů orálních kontraceptiv mírně stoupla frekvence diagnózy karcinomu prsu. Vzhledem k tomu, že karcinom prsu je vzácný u žen mladších 40 let, zvýšený počet případů je malý vzhledem k celkovému riziku onemocnění karcinomem prsu. Příčinná souvislost s užíváním COC není známa. Další informace naleznete v bodech 4.3 Kontraindikace a 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití.

U žen s vrozeným angioedémem mohou exogenní estrogeny vyvolat nebo zhoršit příznaky angioedému.

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

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: pohlavní hormony a modulátory genitálního systému, hormonální antikoncepce pro systémové použití, progestiny a estrogeny, fixní kombinace.
ATC kód: G03AA07.

Mechanismus účinku

Přípravek LOETTE je kombinované orální kontraceptivum (COC) obsahující ethinylestradiol (EE) a levonorgestrel. Bylo prokázáno, že COC snižuje sekreci gonadotropinu, čímž dochází k potlačení ovariální aktivity. Výsledný antikoncepční účinek je založen na různých mechanismech, z nichž nejdůležitější je inhibice ovulace.

Pokud se COC užívá důsledně a správně, pravděpodobná selhání COC je 0,1% ročně, ale míra selhání během obvyklého použití je 5% ročně pro všechny druhy perorální antikoncepce. Účinnost většiny metod antikoncepce závisí na spolehlivosti, s níž jsou používány. Selhání je pravděpodobnější, jestliže užívání perorálních antikoncepčních tablet je nepravidelné.

Etiologie akné je multifaktoriální a je prokázáno, že pro jeho rozvoj je nutný androgenní účinek specificky stimulující mazové žlázy. Potlačení gonadotropinů užíváním přípravku LOETTE vede ke snížení ovariální produkce androgenů, včetně androstendionu. Přípravek LOETTE také významně snižuje biologicky dostupný testosteron v séru díky estrogeny vyvolanému zvýšení globulinu, na který se vážou pohlavní hormony (SHBG). Přípravek LOETTE navíc snižuje hladinu 3 alfa-androstendiol glukuronidu (marker aktivity periferní 5 alfa-reduktázy). Tyto biochemické změny vyvolané současným podáváním levonorgestrelu a ethinylestradiolu korelují se zlepšením akné u jinak zdravých žen.

Následující nekontraceptivní zdravotní přínosy užívání COC jsou podloženy epidemiologickými studiemi rozsáhlého užívání COC, obsahující vyšší dávky než 35 mcg ethinylestradiolu nebo 50 mcg mestranolu.

Účinky na menstruaci

- Pravidelnější menstruační cyklus.
- Snížení ztrát krve a snížení výskytu anémie z nedostatku železa.
- Snížený výskyt dysmenorhoey.

Účinky spojené s inhibicí ovulace

- Snížení incidence funkčních ovariálních cyst.
- Snížení incidence ektopických těhotenství.

Další nekontraceptivní zdravotní přínosy

- Snížení incidence fibroadenomů a fibrocystických změn prsu.
- Snížení incidence akutních zánětlivých onemocnění pánevních orgánů.
- Snížení incidence karcinomu endometria.
- Snížení incidence karcinomu ovarií.
- Snížení závažnosti akné

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Levonorgestrel

Absorpce:

Levonorgestrel se rychle a úplně absorbuje z gastrointestinálního traktu. Po perorální aplikaci dochází k minimální metabolické přeměně při prvním průchodu jícnu a látka má téměř stoprocentní biologickou dostupnost. Po jednotlivé dávce přípravku LOETTE 22 ženám na lačno bylo dosaženo maximální koncentrace v séru $2,8 \pm 0,9$ ng/ml během $1,6 \pm 0,9$ hod. Ustáleného stavu je dosaženo od 11. dne užívání s dosahováním maximální koncentrace $6,0 \pm 2,7$ ng/ml během $1,5 \pm 0,5$ hod. Minimální hladiny v séru jsou $1,9 \pm 1,0$ ng/ml (viz Tabulka 1 níže).

Distribuce:

V séru se levonorgestrel z velké části váže na globulin vážící sexuální hormony (SHBG). Zjištěné AUC se zvýšily od 1. dne až do 6. a 21. dne o 34%, resp. 96%. AUC volného LNG se zvýšil z 1. dne do 6. a 21. dne o 25%, resp. 83%. Ethinylestradiol vyvolává zvýšení SHBG, což vede ke zvýšení vazby levonorgestrelu na SHBG a non-lineární kinetiku celkového levonorgestrelu.

Metabolizmus:

Je primárně metabolizován redukcí $\Delta 4$ -3-oxo skupiny a hydroxylací na pozicích 2α , 1β a 16β a následně konjugován. Většina metabolitů, které cirkulují v krvi, jsou sulfáty 3α , 5β -tetrahydrolevonorgestrelu. Některý matečný levonorgestrel také cirkuluje jako 17β -sulfát.

Eliminace:

Celkový poločas eliminace levonorgestrelu v přípravku LOETTE je přibližně 36 ± 13 hodin. Levonorgestrel a jeho metabolity, převážně ve formě glukuronidů, jsou vyloučeny z větší míry močí a dále stolicí.

Ethinylestradiol

Absorpce:

Ethinylestradiol se rychle a úplně absorbuje z gastrointestinálního traktu. Absolutní biologická dostupnost je asi 40–60 %. Po jednotlivé dávce přípravku LOETTE 22 ženám na lačno bylo dosaženo maximální sérové koncentrace 62 ± 21 pg/ml během $1,5 \pm 0,5$ hod. Ustáleného stavu je dosaženo minimálně od 6. dne užívání s dosahováním maximální koncentrace 77 ± 30 pg/ml během $1,3 \pm 0,7$ hod. Minimální sérové hladiny jsou $10,5 \pm 5,1$ pg/ml (viz Tabulka 1 níže).

Distribuce:

Ethinylestradiol se silně váže na sérový albumin (98 %) a indukuje zvýšení sérové koncentrace SHBG. Od 1. do 6. dne nedochází k vzestupu AUC, ale zvýšení o 19% nastává mezi 1. a 21. dnem.

Metabolizmus:

Ethinylestradiol podléhá presystémové konjugaci a prochází enterohepatickým oběhem. Je primárně metabolizován 2-hydroxylací enzymy cytochromu P450 za vzniku celé řady hydroxyl- a metylderivatů, které jsou přítomny jako volné metabolity a jako konjugáty s glukuronidy a sulfáty.

Eliminace:

Celkový poločas eliminace ethinylestradiolu z přípravku LOETTE v ustáleném stavu je přibližně $18 \pm 4,7$ hodin. Ethinylestradiol je vylučován močí a stolicí jako glukuronid a sulfátové konjugáty.

Tabulka 1: Průměrné (SD) farmakokinetické parametry Loette během 21 denního dávkovacího režimu

LNG						
Den	Cmax ng/ml	Tmax h	AUC ng·h/ml	CL/F ml/h/kg	V _{λz} /F l/kg	SHBG nmol/l
1	2,75 (0,88)	1,6 (0,9)	35,2 (12,8)	53,7 (20,8)	2,66 (1,09)	57 (18)
6	4,52 (1,79)	1,5 (0,7)	46,0 (18,8)	40,8 (14,5)	2,05 (0,86)	81 (25)
21	6,00 (2,65)	1,5 (0,5)	68,3 (32,5)	28,4 (10,3)	1,43 (0,62)	93 (40)
Volný LNG						
Den	pg/ml	h	pg·h/ml	l/h/kg	l/kg	fn %
1	51,2 (12,9)	1,6 (0,9)	654 (201)	2,79 (0,97)	135,9 (41,8)	1,92 (0,30)
6	77,9 (22,0)	1,5 (0,7)	794 (240)	2,24 (0,59)	112,4 (40,5)	1,80 (0,24)
21	103,6 (36,9)	1,5 (0,5)	1177 (452)	1,57 (0,49)	78,6 (29,7)	1,78 (0,19)
EE						
Den	pg/ml	h	pg·h/ml	ml/h/kg	l/kg	
1	62,0 (20,5)	1,5 (0,5)	653 (227)	567 (204)	14,3 (3,7)	
6	76,7 (29,9)	1,3 (0,7)	604 (231)	610 (196)	15,5 (4,0)	
21	82,3 (33,2)	1,4 (0,6)	776 (308)	486 (179)	12,4 (4,1)	

CL/F – clearance perorální dávky; V_{λz}/F – celkový distribuční objem; fn – podíl volného léčiva; pg – pikogram; ng - nanogram

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti přípravku

Toxikologické studie na zvířatech vyhodnocující možný dopad užívání přípravku na lidi byly provedeny nejdříve pro oba komponenty přípravku, ethinylestradiol a levonorgestrel, a pak pro jejich kombinaci.

Nebyly prokázány žádné účinky, které by ukazovaly na neočekávané riziko pro lidi během systémové toleranční studie po opakovaném podávání.

Studie akutní toxicity neprokázaly riziko akutního nepříznivého efektu v případech náhodného užití mnohonásobné denní dávky.

Toxikologické studie sledující možnou tumorogenní aktivitu dlouhodobých, opakovaných dávek, neprokázaly tumorogenní potenciál v případě terapeutického užití přípravku u lidí. Nicméně je třeba mít na mysli, že pohlavní steroidy mohou zvýšit růst určitých tkání a nádorů závislých na těchto hormonech.

Studie embryotoxicity a teratogenity ethinylestradiolu a vyhodnocení efektu dané kombinace na fertilitu živočišných rodičů, fetální vývoj, laktaci a rozmnožování potomků neukázaly na nebezpečí nežádoucích účinků na lidi při doporučeném podávání přípravku. V případě náhodného užití přípravku po otěhotnění je indikováno okamžité ukončení léčby.

V *in vitro* a *in vivo* studiích nebyl prokázán mutagenní potenciál ani ethinylestradiolu ani levonorgestrelu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1. Seznam pomocných látek

Aktivní tablety (růžové):

Jádro tablety:

Mikrokrytalická celulóza

Monohydrát laktosy
Draselná sůl polakrilinu
Magnesium-stearát

Potah tablety

Hypromelosa
Oxid titaničitý (E171)
Červený oxid železitý (E172)
Makrogol 1450
Makrogol 1500
Montanglykolový vosk

Neaktivní tablety:

Jádro tablety:

Mikrokrystalická celulóza
Monohydrát laktosy
Draselná sůl polakrilinu
Magnesium-stearát

nebo

Monohydrát laktosy
Kukuřičný škrob
Magnesium-stearát

Potah tablety

Hypromelosa
Hyprolosa
Oxid titaničitý (E171)
Makrogol 400
Makrogol 1500
Montanglykolový vosk

6.2. Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3. Doba použitelnosti

2 roky

6.4. Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25°C v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5. Druh obalu a obsah balení

PVC/Al blistr, krabička. Blistry mohou, ale nemusí být uloženy v zataveném hliníkovém sáčku s vysoušedlem silikagel.

Každý blistr obsahuje 21 růžových (aktivních) a 7 bílých (neaktivních) potahovaných tablet. Přípravek LOETTE se vyrábí v balení s 1×28, 3×28 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6. Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Pfizer, spol. s r.o.
Stroupežnického 17
150 00 Praha 5
Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

17/492/99-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 14. 7. 1999
Datum posledního prodloužení registrace: 23. 2. 2011

10. DATUM REVIZE TEXTU

1. 12. 2022