

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Ebelya 150 mikrogramů/30 mikrogramů obalené tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna obalená tableta obsahuje levonorgestrelum 150 mikrogramů a ethinylestradiolum 30 mikrogramů.

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna obalená tableta obsahuje 32,6 mg monohydrátu laktosy a 19,4 mg sacharosy

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Obalená tableta

Žlutá, lesklá, kulatá bikonvexní obalená tableta. Tablety mají průměr 5,7 mm a tloušťku 3,8 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Perorální antikoncepce.

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

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Jak se přípravek Ebelya užívá

Tablety se musí užívat každý den přibližně ve stejnou dobu, v případě nutnosti s malým množstvím tekutiny, v pořadí uvedeném na blistru. Užívá se jedna tableta denně po dobu 21 po sobě jdoucích dnů. Užívání každého dalšího balení se zahajuje po sedmidenním intervalu bez tablet, během kterého se obvykle dostavuje krvácení ze spádu. Krvácení zpravidla začne během 2 až 3 dnů po užití poslední tablety a nemusí skončit před začátkem užívání nového balení.

Jak zahájit užívání přípravku Ebelya

- Bez předchozího užívání hormonální antikoncepce (v předchozím měsíci)
Užívání tablet musí začít 1. den přirozeného cyklu ženy (tj. první den menstruačního krvácení).
- Přechod z jiné kombinované hormonální antikoncepce (kombinované perorální antikoncepce (COC), vaginálního kroužku nebo transdermální náplasti)

Žena má začít užívat přípravek Ebelya nejlépe v den následující po dni, kdy užila poslední účinnou tabletu (poslední tabletu obsahující léčivou látku) své předchozí COC, avšak nejpozději v den následující po obvyklém intervalu bez užívání tablet či s tabletami placeba své předchozí COC. Pokud žena používala vaginální kroužek nebo transdermální náplast, měla by přípravek Ebelya začít užívat

nejlépe v den vyjmutí kroužku či sejmutí náplasti, avšak nejpozději v den, na který by připadla další aplikace těchto prostředků.

- Přechod z antikoncepční metody obsahující pouze progestagen (pilulka obsahující pouze progestogen, injekce či implantát) nebo z intrauterinního systému uvolňujícího progestogen (IUS)

Žena může přejít kterýkoli den z výlučně progestogenové pilulky (z implantátu nebo IUS v den vyjmutí kroužku nebo sejmutí náplasti, z injekční aplikace v den, na který by připadala další aplikace), ale měla by být poučena o dodatečném používání bariérové metody po dobu prvních 7 dní užívání tablet.

- Po přerušení těhotenství v prvním trimestru

Žena může tento přípravek začít užívat ihned. Pokud tak učiní, není zapotřebí, aby používala doplňkové kontracepční metody.

- Po porodu nebo po přerušení těhotenství ve druhém trimestru

Ženám se doporučuje začít tablety užívat 21. až 28. den po porodu nebo po přerušení těhotenství ve druhém trimestru. Při pozdějším zahájení užívání se doporučuje, aby po dobu prvních 7 dnů navíc používala bariérovou metodu. Pokud však již předtím došlo k pohlavnímu styku, je třeba před skutečným zahájením užívání COC vyloučit těhotenství, nebo žena musí vyčkat na první menstruaci.

V případě kojení viz bod 4.6.

Jak postupovat, zapomenete-li užít tablety

Pokud se uživatelka zpozdila s užíváním kterékoli tablety **o méně než 12 hodin**, nesnižuje se antikoncepční ochrana. Žena musí tabletu užít ihned, jakmile si vzpomene, a další tablety pak má užít v obvyklou dobu.

Pokud se uživatelka zpozdila s užíváním kterékoli tablety **o více než 12 hodin**, antikoncepční ochrana může být snížena. Postup při vynechání tablet se může řídit následujícími dvěma základními pravidly:

1. užívání tablet nesmí být nikdy přerušeno na dobu delší než 7 dnů;
2. aby bylo dosaženo odpovídající suprese hypotalamo-hypofyzárně-ovariální osy, je třeba tablety užívat nepřetržitě 7 dní.

Pro praxi z toho vyplývají následující rady:

- 1. týden (den 1–7)

Uživatelka musí užít poslední vynechanou tabletu ihned, jakmile si vzpomene, i kdyby to znamenalo užití dvou tablet současně. Poté pokračuje v užívání tablet v obvyklé době. Navíc má po dobu následujících 7 dní používat bariérovou antikoncepční metodu, například kondom. Pokud během předchozích 7 dnů došlo k pohlavnímu styku, je třeba vzít v úvahu možné těhotenství. Čím více tablet bylo vynecháno a čím blíže byly tyto tablety k pravidelnému intervalu bez užívání tablet, tím větší je riziko otěhotnění.

- 2. týden (den 8–14)

Uživatelka musí užít poslední vynechanou tabletu ihned, jakmile si vzpomene, i kdyby to znamenalo užití dvou tablet současně. Poté pokračuje v užívání tablet v obvyklé době. Pokud během 7 dnů, které předcházely první opominuté tabletě, žena užila své tablety řádně, není zapotřebí činit zvláštní antikoncepční opatření. Pokud však zapomněla užít více než 1 tabletu, doporučuje se ženě po dobu 7 dnů dodržovat zvláštní opatření.

- 3. týden (den 15–21)

Existuje riziko snížené antikoncepční spolehlivosti v důsledku blížícího se období 7 dnů bez užívání tablet. Přesto je však stále možné předejít snížené antikoncepční ochraně úpravou režimu užívání tablet. Za předpokladu, že po dobu 7 dnů, které předcházely první opominuté tabletě, žena užívala všechny své tablety řádně, není zapotřebí dbát zvláštních antikoncepčních opatření, pokud se žena bude řídit některou z následujících dvou možností. Pokud tomu tak není, měla by postupovat podle první z těchto dvou možností a rovněž dodržovat zvláštní opatření po dobu následujících 7 dnů.

1. Uživatelka musí užít poslední vynechanou tabletu ihned, jakmile si vzpomene, i kdyby to znamenalo užití dvou tablet současně. Poté pokračuje v užívání tablet v obvyklou dobu. Užívání z následujícího balení pak zahájí okamžitě po doužívání balení předchozího, tj. bez přestávky mezi jednotlivými baleními. Je nepravděpodobné, že by se menstruační krvácení objevilo před koncem užívání druhého balení, ale v průběhu užívání tablet se může vyskytnout špinění nebo krvácení z průniku.
2. Ženě lze také doporučit, aby přestala užívat tablety z aktuálního blistru. Poté má mít interval bez užívání tablet až 7 dní, včetně dnů, kdy tablety vynechala, a následně pokračovat s dalším blistrem.

Pokud žena zapomněla užít tablety a nedostavilo se krvácení z vysazení v prvním normálním intervalu bez užívání tablet, je třeba vzít v úvahu možnost těhotenství.

Rada pro případ gastrointestinálních obtíží

V případě závažných gastrointestinálních obtíží (např. zvracení či průjmu) nemusí být vstřebávání tablet účinné a je zapotřebí použít doplňkové antikoncepční metody. Pokud dojde během 3–4 hodin po užití účinné tablety ke zvracení, je třeba co možná nejdříve užít novou (náhradní) tabletu. Novou tabletu je nutno užít, pokud možno do 12 hodin od obvyklé doby užívání tablet. Pokud uplyne více než 12 hodin, postupujte podle pokynů týkajících se vynechaných tablet, které jsou uvedeny v bodu 4.2 „Jak postupovat, zapomenete-li užít tablety“. Pokud žena nechce měnit svůj běžný režim užívání tablet, musí si vzít mimořádnou tabletu (tablety) z jiného blistru.

Jak oddálit krvácení z vysazení

Chce-li žena oddálit krvácení, musí pokračovat v užívání tablet z dalšího blistru přípravku Ebelya bez jakéhokoliv přerušení. Takto lze pokračovat dle přání uživatelek až do využití druhého blistru. Během nepřetržitého užívání může žena zaznamenat krvácení z průniku nebo špinění. V normálním režimu užívání přípravku Ebelya se potom pokračuje po sedmidenním období bez užívání tablet.

Pokud si chce žena přesunout začátek periody na jiný den v týdnu, než na který je zvyklá při současném režimu užívání, doporučuje se zkrátit nadcházející interval bez užívání tablet o tolik dní, kolik si přeje. Čím kratší je interval, tím vyšší je riziko, že nedojde ke krvácení z vysazení a že se během užívání následujícího balení objeví krvácení z průniku a špinění (podobně jako při oddalování periody).

Zvláštní skupiny pacientů

Pediatrická populace

Tento léčivý přípravek není určen k použití u dětí.

Pro použití u žen mladších než 16 let je velmi omezené množství dat.

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Použití přípravku Ebelya u žen s poruchou funkce ledvin nebylo studováno.

Pacienti s poruchou funkce jater

Použití přípravku Ebelya u žen s poruchou funkce jater nebylo studováno. Použití u žen s akutním onemocněním nebo nádorovým onemocněním jater je kontraindikováno (viz bod 4.3).

Způsob podání

Perorální podání

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Kombinovaná hormonální antikoncepce (COC) se nesmí používat u následujících stavů uvedených níže. Pokud se některý z těchto stavů objeví poprvé během užívání COC, musí se užívání okamžitě přerušit:

- 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);
 - Známá dědičná nebo získaná predispozice pro žilní tromboembolismus, jako je rezistence na APC (včetně faktoru V Leiden), deficit antitrombinu III, deficit proteinu C, deficit proteinu S;
 - Velký chirurgický zákrok s déletrvající imobilizací (viz bod 4.4);
 - Vysoké riziko žilního tromboembolismu v důsledku přítomnosti více rizikových faktorů (viz bod 4.4).
- Přítomnost nebo riziko arteriálního tromboembolismu (ATE)
 - Arteriální tromboembolismus – současný arteriální tromboembolismus, anamnéza arteriálního tromboembolismu (např. infarkt myokardu) nebo prodromální stav (např. angina pectoris);
 - Cerebrovaskulární onemocnění – současná cévní mozková příhoda, anamnéza cévní mozkové příhody nebo prodromálního stavu (např. tranzitorní ischemická ataka, TIA);
 - Známá hereditární nebo získaná predispozice k arteriálnímu tromboembolismu, jako je hyperhomocysteinémie a antifosfolipidové protilátky (antikardiolipinové protilátky, lupus antikoagulans);
 - Anamnéza migrény s fokálními neurologickými příznaky;
 - Vysoké riziko arteriálního tromboembolismu v důsledku vícečetných rizikových faktorů (viz bod 4.4) nebo přítomnosti jednoho závažného rizikového faktoru, jako je:
 - diabetes mellitus s cévními příznaky
 - závažná hypertenze
 - závažná dyslipoproteinémie
- Pankreatitida nebo anamnéza pankreatitidy spojená se závažnou hypertriglyceridémií;
- Existující onemocnění jater nebo jeho výskyt v anamnéze, kdy hladiny jaterních enzymů doposud nejsou v normě (Dubin-Johnsonův syndrom a Rotorův syndrom);
- Existující jaterní tumory nebo jejich výskyt v anamnéze (benigní nebo maligní);
- Přítomnost pohlavními steroidy ovlivnitelných malignit (pohlavních orgánů nebo prsů) nebo podezření na ně;
- Vaginální krvácení s nediagnostikovanou příčinou;
- Těhotenství nebo podezření na těhotenství;
- Ebelya je kontraindikována při současném užívání léčivých přípravků obsahujících ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir, léčivých přípravků obsahujících glekaprevir/pibrentasvir nebo sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (viz bod 4.5).

4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Upozornění

Pokud jsou přítomna jakákoli onemocnění nebo rizikové faktory uvedené níže, měl by být přínos COC oproti možným rizikům s ženou prodiskutován dříve, než se rozhodne přípravek používat. V případě

zhoršení nebo prvního výskytu jakéhokoli z těchto stavů nebo rizikových faktorů musí žena kontaktovat svého lékaře. Lékař pak musí stanovit, zda by měla užívání COC ukončit.

Oběhové poruchy

Riziko žilního tromboembolismu (VTE)

Užívání jakéhokoli kombinované hormonální antikoncepce zvyšuje riziko žilního tromboembolismu (VTE) ve srovnání s jejímneuvžíváním.

Přípravky, které obsahují levonorgestrel, norgestimát nebo norethisteron jsou spojovány s nejnižším rizikem VTE. Rozhodnutí používat přípravek Ebelya, má být učiněno po diskusi se ženou, aby se zajistilo, že rozumí riziku VTE u přípravku Ebelya, rozumí, jak její současné rizikové faktory toto riziko ovlivňují a že riziko VTE je nejvyšší v prvním roce užívání léku. Existují také některé důkazy, že riziko je zvýšené, když je CHC opětovně zahájena po přestávce v užívání trávající 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).

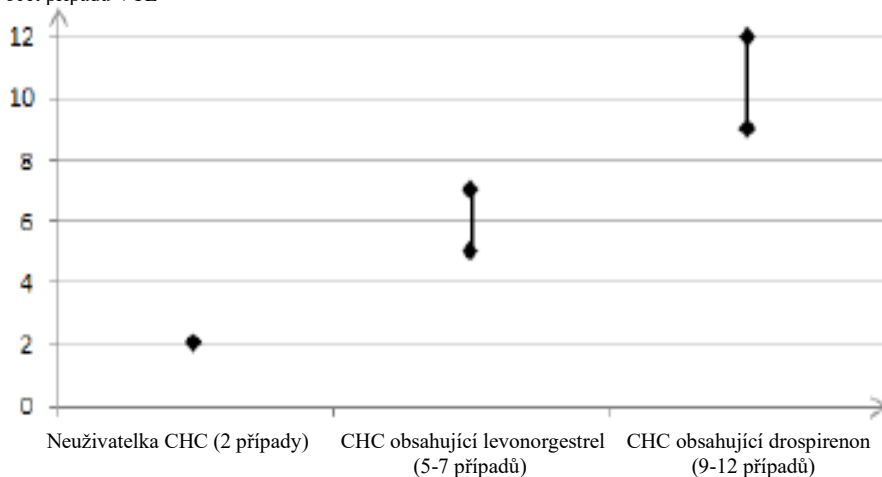
Odhaduje se, že z 10 000 žen, které používají CHC obsahující levonorgestrel se asi u 6¹ vyvine VTE během jednoho roku.

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

VTE může být fatální v 1-2 % případů.

Počet případů VTE na 10000 žen za rok

Počet případů VTE



¹Střední bod rozmezí 5-7 na 10000 WY (žen-roků) na základě relativního rizika pro CHC obsahující levonorgestrel oproti jejímu nepoužívání přibližně 2,3 až 3,6

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

Rizikové faktory VTE

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

Přípravek Ebelya je kontraindikován, pokud má žena více rizikových faktorů, které pro ni představují vysoké riziko žilní trombózy (viz bod 4.3). Pokud má žena více než jeden rizikový faktor, je možné, že

zvýšení rizika je vyšší než součet jednotlivých faktorů – v tomto případě má být zváženo její celkové riziko VTE. Pokud je poměr přínosů a rizik považován za negativní, nesmí být CHC předepisována (viz bod 4.3).

Tabulka: Rizikové faktory VTE

Rizikový faktor	Poznámka
Obezita (index tělesné hmotnosti nad 30 kg/m ²)	Při zvýšení BMI se významně zvyšuje riziko. Zvláště důležité je zvážit, zda jsou také přítomny další rizikové faktory.
Prodloužená imobilizace, velký chirurgický zákrok, jakýkoli chirurgický zákrok na nohách a pánvi, neurochirurgický zákrok nebo větší trauma	V těchto situacích je doporučeno ukončit používání/užívání náplasti/pilulky/kroužku (v případě plánovaného chirurgického výkonu minimálně 4 týdny předem) a nezahajovat užívání/používání do dvou týdnů po kompletní remobilizaci. Má se použít další antikoncepční metoda pro zabránění nechtěnému těhotenství. Antitrombotická léčba má být zvážena, pokud přípravek Ebelya nebyl předem vysazen.
Poznámka: dočasná imobilizace, včetně cestování letadlem >4 hodiny může být také rizikovým faktorem VTE, zvláště u žen s dalšími rizikovými faktory	
Pozitivní rodinná anamnéza (žilní tromboembolismus kdykoli u sourozence nebo rodiče, zvláště v relativně nízkém věku např. do 50 let věku).	Pokud je suspektní hereditární predispozice, má být žena před rozhodnutím o používání jakékoli CHC odeslána k odborníkovi na konzultaci.
Další onemocnění související s VTE	Zhoubné onemocnění, systémový lupus erythematodes, hemolyticko-uremický syndrom, chronické zánětlivé onemocnění střev (Crohnova choroba nebo ulcerózní kolitida) a srpkovitá 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).

Příznaky VTE (hluboká žilní trombóza a plicní embolie)

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

Příznaky hluboké žilní trombózy (DVT) mohou zahrnovat:

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

Příznaky plicní embolie (PE) mohou zahrnovat:

- náhlý nástup nevysvětlitelné dušnosti nebo rychlého dýchání;
- náhlý kašel, který může být spojený s hemoptýzou;
- ostrou bolest na hrudi;
- těžké točení hlavy nebo závrat;
- 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 CHC se zvyšuje u žen s rizikovými faktory (viz tabulka). Přípravek Ebelya je kontraindikován, pokud má žena jeden závažný rizikový faktor nebo více rizikových faktorů ATE, které pro ni představují riziko arteriální trombózy (viz bod 4.3). Pokud má žena více než jeden rizikový faktor, je možné, že zvýšení rizika je vyšší než součet jednotlivých faktorů – v tomto případě má být zváženo její celkové riziko. Pokud je poměr přínosů a rizik považován za negativní, nesmí být CHC předepisována (viz bod 4.3).

Tabulka: Rizikové faktory ATE

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

Příznaky ATE

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

Příznaky cévní mozkové příhody mohou zahrnovat:

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

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

Příznaky infarktu myokardu (IM) mohou zahrnovat:

- bolest, nepříjemný pocit, tlak, těžkost, pocit stlačení nebo plnosti na hrudi, v paži nebo pod hrudní kostí;
- nepříjemný pocit vyzařující do zad, čelisti, hrdla, paže, žaludku;
- pocit plnosti, poruchu trávení nebo dušení;
- pocení, nauzeu, zvracení nebo závratě;
- extrémní slabost, úzkost nebo dušnost;
- rychlý nebo nepravidelný srdeční tep.

Tumory

U dlouhodobých uživatelék COC (> 5 let) se v některých epidemiologických studiích uvádí zvýšené riziko karcinomu děložního hrdla, ale dosud není jasné, do jaké míry může být tento nález ovlivněn sexuálními chováními a dalšími faktory, jako např. lidským papilomavirem (HPV).

Meta-analýza z 54 epidemiologických studií ukázala, že u žen aktuálně užívajících COC je mírně zvýšené relativní riziko ($RR = 1,24$), že jim bude diagnostikován karcinom prsu. Toto zvýšené riziko během 10 let po ukončení užívání COC postupně mizí. Protože u žen do 40 let je karcinom prsu vzácný, je vyšší počet diagnóz karcinomu prsu u současných a nedávných uživatelék COC malý s ohledem na celkové riziko karcinomu prsu. Tyto studie neposkytují důkaz kauzality. Sledovaný model zvýšeného rizika může být důsledkem časnějšího diagnostikování karcinomu prsu u uživatelék COC, biologických účinků COC nebo kombinací obojího. Karcinomy prsu diagnostikované u uživatelék COC bývají klinicky méně pokročilé než karcinomy diagnostikované u žen, které COC nikdy neužívaly.

U žen užívajících COC byly hlášeny ve vzácných případech benigní a ještě vzácnějších maligní tumory jater. Tyto tumory vedou v ojedinělých případech k život ohrožujícímu intraabdominálnímu krvácení. Pokud se v epigastriu objeví prudká bolest, pokud je pozorována hepatomegalie nebo jsou přítomny známky intraabdominálního krvácení u žen užívajících COC, je třeba vzít v rámci diferenciální diagnostiky v úvahu tumor jater.

Při použití vyšších dávek COC (50 μ g ethinylestradiolu) je riziko nádorového onemocnění endometria a vaječníků sníženo. Zda to platí i pro nižší dávky COC je třeba ještě potvrdit.

Jiná onemocnění

U žen s hypertriglyceridémií nebo s tímto onemocněním v rodinné anamnéze může být při užívání COC zvýšené riziko pankreatitidy.

Přestože byly u mnohých žen užívajících COC hlášeny mírně vyšší hodnoty krevního tlaku, klinicky významný nárůst krevního tlaku je vzácný. Pouze v těchto vzácných případech je odůvodněno okamžité přerušení užívání COC. Pokud během užívání COC u preexistující hypertenze konstantní zvýšené hodnoty krevního tlaku nereagují adekvátně na antihypertenzní léčbu, nebo dochází k signifikantně k vzestupu krevního tlaku, COC musí být vysazena. Je-li to namístě, lze v užívání COC pokračovat tehdy, je-li antihypertenzní terapií dosaženo hodnot normálního tlaku.

Uvádí se, že jak během těhotenství, tak během užívání COC se mohou vyskytnout nebo zhoršit následující stavy, avšak jejich spojitost s COC je neprůkazná: žloutenka a/nebo pruritus související s cholestázou; vznik žlučových kamenů; porfyrie; systémový lupus erytematodes; hemolyticko-uremický syndrom; Sydenhamova chorea; herpes gestationis; ztráta sluchu v důsledku otosklerózy.

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

Akutní nebo chronické poruchy funkce jater vyžadují přerušování užívání COC, dokud se hodnoty jaterních funkcí nevrátí k normálu. Recidiva cholestatické žloutenky a/nebo s cholestázou souvisejícím pruritem, která se poprvé objevila v průběhu těhotenství nebo v průběhu předchozího užívání pohlavních hormonů, vyžaduje přerušování užívání COC.

Přestože COC mohou mít vliv na periferní inzulinovou rezistenci a na glukózovou toleranci, není prokázána potřeba úpravy terapeutického režimu u diabetiček užívajících nízkodávkové COC (obsahujících <0,05 mg ethinylestradiolu). Ženy s diabetem je však třeba pečlivě sledovat, zejména v počáteční fázi užívání COC.

Během užívání COC bylo zaznamenáno zhoršení endogenní deprese, epilepsie, Crohnovy choroby a ulcerózní kolitidy.

Mimořádně se může vyskytnout chloasma, a to zejména u žen s anamnézou chloasma gravidarum. Pokud se objeví jakékoliv náznaky chloasmy, je nutné se vyhnout slunečnímu a UV záření po dobu užívání COC.

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

Lékařské vyšetření/konzultace

Před prvním zahájením nebo znovuzahájením užívání přípravku Ebelya se má s pacientkou sepsat kompletní anamnéza (včetně rodinné anamnézy) a musí být vyloučeno těhotenství. Má být změřen krevní tlak a má být provedeno celkové vyšetření s ohledem na kontraindikace (viz bod 4.3) a upozornění (viz bod 4.4). Žena má být upozorněna na informace o žilní a arteriální trombóze včetně rizika přípravku Ebelya ve srovnání s dalšími typy CHC, na příznaky VTE a ATE, známé rizikové faktory a co má dělat v případě suspektní trombózy.

Ženy mají být poučeny, aby si pečlivě přečetly příbalovou informaci pro uživatelku a aby dodržovaly uvedené instrukce. Frekvence a povaha vyšetření by měly být založeny na stanovených praktických postupech a upraveny podle individuálních potřeb ženy.

Ženy mají být informovány, že perorální antikoncepce nechrání před HIV infekcí (AIDS) a dalšími sexuálně přenosnými chorobami.

Snížená účinnost

Účinnost perorálních kontraceptiv může být snížena v případě, že žena zapomene užít tablety (viz bod 4.2), v případě těžkého průjmu nebo zvracení (viz bod 4.2) nebo souběžného užívání jiných léčivých přípravků (viz bod 4.5).

Snížení kontroly cyklu

U všech kombinovaných perorálních kontraceptiv se může vyskytnout nepravidelné krvácení (špinění nebo krvácení z průniku), zvláště během prvních měsíců užívání. Proto by se mělo o posouzení nepravidelného krvácení uvažovat až po adaptačním období přibližně 3 cyklů.

Pokud nepravidelnosti v krvácení přetrvávají nebo se objeví po období pravidelných cyklů, je třeba vzít v úvahu nehormonální příčiny a provést odpovídající diagnostická opatření 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 popsanych 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

Tento přípravek obsahuje monohydrát laktosy a sacharosu. Pacientky se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy nebo fruktosy, vrozeným nedostatkem laktázy, nedostatkem sacharoso-isomaltasy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento přípravek užívat (viz bod 2).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Poznámka: K zjištění možných interakcí je nutné nahlédnout do preskripčních informací k současně užívané léčbě.

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

Vliv jiných léčivých přípravků na přípravek Ebelya

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

Postup

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

Krátkodobá léčba

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

Dlouhodobá léčba

Pokud je žena na dlouhodobé léčbě léčivými látkami indukujícími enzymy, má používat jinou metodu kontracepce.

Látky, které zvyšují clearance COC (snižující účinky COC enzymovou indukci):

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

Látky s variabilními účinky na clearance COC

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

Látky snižující clearance COC (enzymové inhibitory):

Silné a mírné inhibitory CYP3A4 jako jsou azolová antimykotika (např. itraconazol, vorikonazol, flukonazol) a makrolidy (např. erythromycin, troleandomycin) mohou zvýšit plazmatické koncentrace estrogenu nebo progestinu nebo obou. Při současném užívání s COC může troleandomycin zvýšit riziko intrahepatální cholestázy.

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

Vliv přípravku Ebelya na další léčivé přípravky

Perorální antikoncepce může mít vliv na metabolismus některých léčivých látek. Podle toho se mohou plasmatické a tkáňové koncentrace buď zvýšit (např. cyklosporin, theofylin, diazepam, glukokortikoidy) nebo snížit (např. lamotrigin, lorazepam, morfin, paracetamol, klofibrát).

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. globulinu vážícího kortikosteroid 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

Ebelya není indikována v těhotenství.

Pokud žena během užívání přípravku Ebelya otěhotní, musí být další užívání okamžitě zastaveno. Rozsáhlé epidemiologické studie neodhalily zvýšené riziko vrozených defektů u dětí narozených ženám, které před těhotenstvím užívaly CHC, ani žádné teratogenní účinky, pokud byla COC užívána nechtěně během těhotenství.

Při znovuzahájení užívání přípravku Ebelya je třeba brát v úvahu zvýšené riziko VTE během poporodního období (viz body 4.2 a 4.4).

Kojení

Kojení může být ovlivněno kombinovanou perorální antikoncepcí, protože může snižovat množství mateřského mléka a měnit jeho složení. Proto by nemělo být obecně doporučováno použití COC, dokud kojící matka úplně neodstaví své dítě. Malá množství kontracepčních steroidů a/nebo jejich metabolitů mohou být vylučovány do mateřského mléka. Tato množství mohou mít vliv na kojence.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastějšími nežádoucími účinky u přípravku Ebelya jsou nauzea, bolesti břicha, zvýšení tělesné hmotnosti, bolesti hlavy, depresivní nálady, změny nálady, bolest prsou a napětí v prsou. Vyskytují se u ≥ 1 % až ≤ 10 % uživatelů.

Závažnými nežádoucími účinky jsou arteriální a venózní tromboembolismus.

Nežádoucí účinky jsou uvedeny v tabelární podobě

Následující nežádoucí účinky byly pozorovány při používání kombinované perorální antikoncepce obsahující ethinylestradiol/levonorgestrel (frekvence jsou definovány takto: časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit):

Třída orgánových systémů	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Infekce a infestace	vaginální infekce, včetně kandidózy				
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)				hepatocelulární karcinom	
Poruchy imunitního systému			hypersenzitivita	kopřivka, angioedém, těžká anafylaktická reakce	exacerbace příznaků dědičného a získaného angioedému
Poruchy metabolismu a výživy		změny chuti k jídlu (zvýšení nebo snížení), retence tekutin	porušená tolerance glukózy		
Psychiatrické poruchy	výkyvy nálady, včetně deprese, snížené libido, zvýšené libido				
Poruchy nervového systému	bolest hlavy, nervozita, závratě	migréna			
Poruchy oka	poruchy zraku		intolerance kontaktních čoček		
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			plicní embolie		
Gastrointestinální poruchy	nausea, zvracení, bolesti břicha	břišní křeče a flatulence, průjem			
Poruchy jater a žlučových cest			cholestatický ikterus		
Poruchy kůže a podkožní tkáně	akné	vyrážka, chloasma (melasma) potenciálně	erythema nodosum	erythema multiforme	

		perzistentní, hirsutismus, alopecie, kopřivka			
Cévní poruchy			arteriální tromboembolismu s (ATE), venózní tromboembolismu s (VTE), , škodlivé krevní sraženiny v žíle nebo tepně (infarkt myokardu, cévní mozková příhoda, tranzitorní ischemická ataka (TIA), krevní sraženiny v játrech, žaludku/střevě, ledvině nebo v oku), škodlivé krevní sraženiny (v noze nebo chodidle (DVT))		
Poruchy reprodukčního systému a prsu	bolest prsu, bolestivost prsou, výtok z prsu, dysmenorea, změna menstruačního krvácení, porucha děložního hrdla, výtok z děložního hrdla, amenorea	hypertrofie prsu	sekrece z prsu, vaginální výtok		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	retence tekutin/edém				
Vyšetření	zvýšení tělesné hmotnosti	zvýšení krevního tlaku, abnormální lipidy včetně hypertriglyceri demie	snížený folát v krvi, snížení tělesné hmotnosti		

Popis vybraných nežádoucích účinků

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

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

Tumory

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

Další stavy

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

Interakce

Interakce jiných léčivých látek (enzymových induktorů) s perorální antikoncepcí mohou vést ke krvácení z průniku a/nebo k selhání kontracepce (viz bod 4.5).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

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

4.9 Předávkování

Dosud nejsou žádné zkušenosti s předávkováním přípravkem Ebelya. Na základě obecných zkušeností s kombinovanými perorálními kontraceptivy, příznaky, které by mohly být způsobené předávkováním, zahrnují nauzeu, zvracení a u mladých děvčat mírné vaginální krvácení. Neexistují žádná antidota a léčba by měla být symptomatická.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Progestiny a estrogeny, fixní kombinace
ATC kód: G03AA07.

Přípravek Ebelya je kombinovaná perorální antikoncepce, která obsahuje ethinylestradiol (EE) a levonorgestrel.

Ethinylestradiol

Ethinylestradiol je perorální syntetický estrogen. Podobně jako přirozený estradiol má ethinylestradiol proliferační účinek na epitel ženských pohlavních orgánů. Stimuluje tvorbu cervikálního hlenu a snižuje jeho viskozitu. Ethinylestradiol podporuje růst ductus lactiferi a inhibuje kojení. Ethinylestradiol také zvýrazňuje retenci extracelulární tekutiny a ovlivňuje metabolismus lipidů a sacharidů, krevní srážlivost, systém renin-angiotensin-aldosteron a sérové vazebné proteiny.

Levonorgestrel

Levonorgestrel má gestagenní účinky na sekreční konverzi endometria. Levonorgestrel brzdí sekreci gonadotropinu v předních lalocích hypofýzy. Kromě toho má levonorgestrel anti-estrogenní a malé androgenní účinky.

5.2. Farmakokinetické vlastnosti

Levonorgestrel

Absorpce

Perorálně podávaný levonorgestrel je vstřebáván rychle a kompletně. Maximální sérové koncentrace asi 4-6 ng/ml je dosaženo asi 2 hodiny po užití. Biologická dostupnost levonorgestrelu je téměř 90%.

Distribuce

Levonorgestrel je vázán na sérový albumin a pohlavní hormony vázající globulin (SHBG). Pouze 1,1 % celkové sérové koncentrace léku je přítomno jako volný steroid, asi 65 % je specificky vázáno na SHBG a asi 35 % je nespecificky vázáno na albumin. Ethinylestradiolem indukované zvýšení koncentrace SHBG ovlivňuje relativní distribuci levonorgestrelu do různých proteinových frakcí. Indukce vazebného proteinu způsobuje zvýšení frakce vázané na SHBG a snížení frakce vázané na albumin. Zdánlivý distribuční objem levonorgestrelu je 129 l po jedné dávce.

Biotransformace

Levonorgestrel je primárně metabolizován redukcí na $\Delta 4$ -3-oxo skupině, hydroxylací na pozicích 2 α , 1 β a 16 β a poté konjugací. Většina metabolitů cirkulujících v krvi jsou sulfáty 3 α , 5 β -tetrahydrolevonorgestrelu, i když se primárně vylučuje ve formě glukuronidů. Část nezměněného levonorgestrelu také cirkuluje jako 17 β -sulfát. Metabolická clearance se může lišit interindividuálně násobně, což by mohlo vysvětlit některé velké výkyvy pozorovaných koncentrací levonorgestrelu mezi uživateli.

Eliminace

Hladiny levonorgestrelu v séru se snižují ve dvou fázích. Terminální fáze je charakterizována poločasem asi 25 hodin. Levonorgestrel a jeho metabolity jsou vylučovány převážně močí (40-68 %) a asi 16-48 % stolicí.

Ethinylestradiol

Absorpce

Perorálně podaný ethinylestradiol je rychle a kompletně absorbován. Nejvyšší sérové koncentrace okolo 33 pg/ml je dosaženo během 1 – 2 hodin po jednorázovém užití. Absolutní biologická dostupnost v důsledku presystémové konjugace a efektu metabolismu prvního průchodu je přibližně 60%. Současný příjem potravy snižuje biologickou dostupnost ethinylestradiolu u asi 25% vyšetřovaných subjektů, zatímco u ostatních nebyla pozorována žádná změna.

Distribuce

Hladiny ethinylestradiolu v séru klesají ve dvou fázích, konečná fáze je charakterizována poločasem asi 24 hodin. Ethinylestradiol je silně, ale nespecificky vázán na sérový albumin (přibližně 98,5 %) a indukuje vzestup sérové koncentrace SHBG a kortikoidy vázícího globulinu (CBG). Zdánlivý distribuční objem ethinylestradiolu je asi 5 l/kg.

Biotransformace

Ethinylestradiol podléhá presystémové konjugaci ve střevní sliznici tenkého střeva a v játrech. Ethinylestradiol je primárně metabolizován aromatickou hydroxylací za vzniku různých hydroxylovaných a methylovaných metabolitů, které jsou přítomny jako volné metabolity nebo jako glukuronidové nebo sulfátové konjugáty v séru. Metabolická clearance je 5 ml/min/kg.

Eliminace

Ethinylestradiol se nevylučuje ve významném rozsahu v nezměněné formě. Jeho metabolity jsou vylučovány močí a žlučí v poměru asi 4:6. Poločas vylučování metabolitů je asi 1 den.

Rovnovážný stav

Ustálený stav je dosažen během druhé poloviny léčebného cyklu a koncentrace ethinylestradiolu v séru dosahují přibližně 2,0- až 2,3násobných hodnot.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Toxikologický profil ethinylestradiolu a levonorgestrelu je dobře známý. Výsledky experimentů s estrogeny na zvířatech mají jen omezenou vypovídací hodnotu pro použití u člověka kvůli výrazným druhovým rozdílům. Ethinylestradiol vykazoval embryoletální účinek u experimentálních zvířat při relativně nízkých dávkách; byly pozorovány malformace urogenitálního traktu a feminizace samčích zárodků; levonorgestrel vykazoval embryoletální účinek a virilizační efekt na samičí zárodky při vysokých dávkách. Reprodukční toxikologické studie u potkanů, myši a králíků nepřinesly žádný náznak teratogenního účinku. Preklinická data pro ethinylestradiol a levonorgestrel z konvenčních studií chronické toxicity, genotoxicity a kancerogenního potenciálu neukázaly jiné účinky pro člověka než ty, které jsou popsány v jiných částech SPC.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

monohydrát laktosy
kukuřičný škrob
povidon 30
mastek
magnesium-stearát

Obalová vrstva tablety:

sacharosa
povidon 90
makrogoly
uhličitan vápenatý
mastek
oxid titaničitý (E 171)
žlutý oxid železitý (E 172)
glycerol 85 %
montanglykolový vosk

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/Al blistry

Velikost balení:

21 obalených tablet

3x21 obalených tablet

6x21 obalených tablet

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

HEATON k.s.

Na Pankráci 332/14

140 00 Praha 4

Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

17/331/15-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

22.7.2015 / 8. 4. 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

16. 5. 2023