

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

KarHleight

0,03 mg/3 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Žlté tablety (aktívne tablety):

Každá filmom obalená tableta obsahuje 0,03 mg etinylestradiolu a 3 mg drospirenónu

Pomocná látka so známym účinkom

Každá filmom obalená tableta obsahuje 62 mg monohydrátu laktózy.

Biele tablety (placebo tablety):

Tableta neobsahuje liečivá

Pomocná látka so známym účinkom

Každá filmom obalená tableta obsahuje 89,5 mg bezvodnej laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Aktívne tablety: žlté, okrúhle filmom obalené tablety s priemerom približne 5,7 mm.

Placebo tablety: biele, okrúhle filmom obalené tablety s priemerom približne 5,7 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Perorálna antikoncepcia.

Pri rozhodovaní o predpísaní lieku KarHleight sa majú zväžiť aktuálne rizikové faktory u danej ženy, najmä tie, ktoré sú spojené s venóznou tromboembóliou (VTE), a ako je riziko vzniku VTE pri používaní KarHleight porovnateľné s inou kombinovanou hormonálnou antikoncepciou (Combined Hormonal Contraceptives, CHC) (pozri časti 4.3 a 4.4).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Spôsob podávania

Perorálne použitie

Dávkovanie

Ako užívať KarHleight

Tablety sa musia užívať každý deň približne v rovnakom čase, v poradí vyznačenom na blistrovom balení. Zapíjajú sa podľa potreby malým množstvom tekutiny. Tablety sa užívajú nepretržite. Počas 28 po sebe nasledujúcich dní sa užíva jedna tableta denne. Každé ďalšie balenie sa začína užívať deň po užití poslednej tablety z predchádzajúceho balenia. Krvácanie z vysadenia sa zvyčajne objaví približne za 2 – 3 dni od začatia užívania placebo tabliet (z posledného radu) a nemusí sa skončiť pred začatím užívania tabliet z ďalšieho balenia.

Ako začať s užívaním KarHleight

- *Ak sa predtým hormonálna antikoncepcia nepoužívala (v predchádzajúcom mesiaci)*
Užívanie tabliet sa musí začať v prvý deň prirodzeného cyklu ženy (t. j. v prvý deň jej menštruačného krvácania).
- *Prechod z inej kombinovanej hormonálnej antikoncepcie (kombinovanej perorálnej antikoncepcie (combined oral contraceptive, COC) vaginálneho krúžku alebo transdermálnej náplasti)*
Žena má začať užívať KarHleight prednostne v deň po užití poslednej aktívnej tablety (poslednej tablety obsahujúcej liečivá) jej predchádzajúcej COC, ale najneskôr v deň, ktorý nasleduje po zvyčajnom intervale bez užívania tabliet alebo po intervale užívania placebo tabliet jej predchádzajúcej COC. V prípade používania vaginálneho krúžku alebo transdermálnej náplasti má žena začať užívať KarHleight najlepšie v deň odstránenia, ale najneskôr v deň plánovanej ďalšej aplikácie.
- *Prechod z metódy používajúcej iba gestagén (tableta, injekcia, implantát obsahujúce len gestagén) alebo z vnútromaternicového systému uvoľňujúceho gestagén (intrauterine system, IUS)*
Z tablety obsahujúcej len gestagén môže žena prejsť na užívanie KarHleight kedykoľvek (z implantátu alebo IUS v deň jeho odstránenia, z injekcie v deň, kedy sa má podať ďalšia injekcia), ale vo všetkých týchto prípadoch jej treba odporučiť aj používanie bariérovej metódy počas prvých 7 dní užívania tabliet.
- *Užívanie po potrate v prvom trimestri*
Žena môže začať užívať COC okamžite. V tomto prípade nemusí používať ďalšie antikoncepčné prostriedky.
- *Užívanie po pôrode alebo potrate v druhom trimestri*
Ženu treba poučiť, aby začala COC užívať medzi 21. až 28. dňom po pôrode alebo po potrate v druhom trimestri. Ak začne COC užívať neskôr, má byť poučená, aby počas prvých 7 dní užívania tabliet používala aj bariérovú metódu. Ak však už predtým došlo k pohlavnému styku, má sa pred začatím užívania COC vylúčiť tehotenstvo alebo žena musí počkať na prvé menštruačné krvácanie.

Informácie o dojčiacich ženách pozri v časti 4.6.

Postup pri vynechaní tabliet

Vynechané tablety z posledného radu blistra sú placebo tablety, a preto sa nemusia brať do úvahy. Majú sa však zlikvidovať, aby sa zabránilo neúmyselnému predĺženiu fázy užívania placebo tabliet.

Nasledujúce odporúčania sa vzťahujú len na vynechané aktívne tablety (1. – 3. rad blistra):

Ak sa užitie ktorejkoľvek aktívnej tablety oneskorí o **menej ako 12 hodín**, antikoncepčná ochrana nie je znížená. Žena má užiť tabletu hneď, ako si spomenie, a ďalšie tablety má užiť vo zvyčajnom čase.

Ak sa užitie ktorejkoľvek aktívnej tablety oneskorí o **viac ako 12 hodín**, antikoncepcná ochrana môže byť znížená. Postup pri vynechaní tabliet sa môže riadiť nasledujúcimi dvomi základnými pravidlami:

1. užívanie tabliet sa nikdy nesmie prerušiť na dobu dlhšiu ako 7 dní,
2. na dosiahnutie dostatočnej supresie osi hypotalamus – hypofýza – ovária sa vyžaduje nepretržité 7-dňové užívanie tabliet.

V súlade s tým sa v bežnej praxi môžu poskytnúť nasledujúce odporúčania:

- **1. týždeň**

Používateľka má užiť poslednú vynechanú tabletu hneď, ako si spomenie, aj keby to znamenalo užitie dvoch tabliet súčasne. Potom pokračuje v užívaní tabliet vo zvyčajnom čase. Počas nasledujúcich 7 dní je navyše potrebné používať bariérovú metódu, akou je napr. kondóm. Ak došlo v predchádzajúcich 7 dňoch k pohlavnému styku, má sa zvážiť možnosť gravidity. Čím viac tabliet sa vynechalo a čím viac sa vynechané tablety blížia k fáze užívania placebo tabliet, tým vyššie je riziko gravidity.

- **2. týždeň**

Používateľka má užiť poslednú vynechanú tabletu hneď, ako si spomenie, aj keby to znamenalo užitie dvoch tabliet súčasne. Potom pokračuje v užívaní tabliet vo zvyčajnom čase. Ak žena užívala tablety počas 7 dní pred prvou vynechanou tabletou správne, ďalšie antikoncepcné opatrenia nie sú potrebné. Ak však vynechala viac ako 1 tabletu, má sa jej odporučiť použitie ďalšieho ochranného opatrenia počas nasledujúcich 7 dní.

- **3. týždeň**

Vzhľadom na blížiacu sa 7-dňovú fázu užívania placebo tabliet je riziko zníženia spoľahlivosti antikoncepcie bezprostredné. Upravením schémy užívania tabliet možno aj napriek tomu predísť zníženiu antikoncepcnej ochrany. Pri dodržaní niektorého z dvoch nasledujúcich postupov nie je potrebné používať ďalšie antikoncepcné opatrenia za predpokladu, že počas 7 dní pred vynechaním prvej tablety žena užila všetky tablety správne. Ak to tak nie je, žena má postupovať podľa prvej z týchto dvoch možností a počas nasledujúcich 7 dní navyše použiť ďalšie antikoncepcné opatrenia.

1. Používateľka má užiť poslednú vynechanú tabletu hneď, ako si spomenie, aj keby to znamenalo užitie dvoch tabliet súčasne. Potom pokračuje v užívaní tabliet vo zvyčajnom čase, až kým nedoužíva aktívne tablety. 7 tabliet z posledného radu (placebo tablety) sa musia zlikvidovať. Nasledujúce blistrové balenie sa musí začať užívať ihneď. Krvácanie z vysadenia sa pred využívaním aktívnych tabliet z druhého balenia pravdepodobne nedostaví, ale počas užívania tabliet môže nastať špinenie alebo medzimenštruačné krvácanie.
2. Žene možno tiež poradiť, aby prerušila užívanie aktívnych tabliet zo súčasného blistrového balenia, potom užívala tablety z posledného radu (placebo tablety) – maximálne 7 dní, vrátane dní, kedy sa tablety vynechali, a následne pokračovala užívaním ďalšieho blistrového balenia.

Ak žena vynechala tablety a vo fáze užívania placebo tabliet sa krvácanie z vysadenia nedostavilo, má sa zvážiť možnosť gravidity.

Odporúčania v prípade gastrointestinálnych ťažkostí

V prípade závažných gastrointestinálnych ťažkostí (napr. vracania alebo hnačky) nemusí byť vstrebávanie úplné a majú sa použiť ďalšie antikoncepcné opatrenia. Ak počas 3 – 4 hodín po užití aktívnej tablety dôjde k vracaniu, má sa čo najskôr užiť nová (náhradná) tableta. Ak je to možné, nová tableta sa má užiť

do 12 hodín od zvyčajného času užívania tablety. V prípade, že uplynulo viac ako 12 hodín, platí odporúčanie týkajúce sa vynechaných tabliet, uvedené v časti 4.2. „Postup pri vynechaní tabliet“. Ak žena nechce zmeniť zvyčajnú schému užívania tabliet, musí užiť dodatočnú tabletu (tablety) z ďalšieho blistrového balenia.

Ako posunúť krvácanie z vysadenia

Ak si žena želá oddialiť menštruáciu, má pokračovať v užívaní tabliet z ďalšieho blistrového balenia KarHleight bez toho, aby užívala placebo tablety zo súčasného balenia. Oddaľovať menštruáciu možno tak dlho, ako si žena želá, až do využívania aktívnych tabliet druhého balenia. Počas tohto obdobia oddaľovania menštruácie sa u ženy môže objaviť medzimenštruačné krvácanie alebo špinenie. Po fáze užívania placebo tabliet sa potom pravidelné užívanie KarHleight obnoví.

Ak si žena želá presunúť menštruáciu na iný deň v týždni, než na aký je zvyknutá v doterajšej schéme užívania, možno jej odporučiť, aby skrátila nasledujúcu fázu užívania placebo tabliet o toľko dní, o koľko si želá. Čím kratší bude tento interval, tým väčšie je riziko, že nedôjde ku krvácaniu z vysadenia a že počas užívania tabliet z nasledujúceho balenia sa vyskytne medzimenštruačné krvácanie a špinenie (rovnako ako pri oddialení menštruácie).

Ďalšie informácie o osobitných populáciách

Pediatrická populácia

KarHleight je indikovaná len po menarché. Na základe epidemiologických údajov zhromaždených u viac ako 2 000 dospelých žien vo veku do 18 rokov neexistujú údaje naznačujúce, že bezpečnosť a účinnosť v tejto mladej vekovej skupine sa líši od bezpečnosti a účinnosti u žien vo veku nad 18 rokov.

Staršie pacientky

KarHleight nie je indikovaná po menopauze.

Pacientky s poruchou funkcie pečene

KarHleight je kontraindikovaná u žien so závažným ochorením pečene. Pozri tiež časti 4.3 a 5.2.

Pacientky s poruchou funkcie obličiek

KarHleight je kontraindikovaná u žien s ťažkou obličkovou nedostatočnosťou alebo akútnym zlyhaním obličiek. Pozri tiež časti 4.3 a 5.2.

4.3 Kontraindikácie

Kombinovaná hormonálna antikoncepcia (CHC) sa nemá užívať, ak je prítomný niektorý z nižšie uvedených stavov. Ak sa niektorý z týchto stavov objaví prvý raz v priebehu užívania CHC, užívanie sa má okamžite prerušiť:

- Precitlivosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Prítomnosť alebo riziko vzniku venózneho tromboembólie (VTE)
 - Venózna tromboembólia - prítomná VTE (liečená antikoagulantami) alebo v anamnéze (napr. trombóza hlbokých žíl [deep venous thrombosis, DVT] alebo pľúcna embólia [pulmonary embolism, PE]).
 - Známa dedičná alebo získaná predispozícia na vznik venózneho tromboembólie, ako napríklad rezistencia voči APC (vrátane faktora V Leiden), deficiencia antitrombínu-III, deficiencia proteínu C, deficiencia proteínu S.

- Závažný chirurgický zákrok s dlhodobou imobilizáciou (pozri časť 4.4).
- Vysoké riziko vzniku venózne tromboembólie z dôvodu prítomnosti viacerých rizikových faktorov (pozri časť 4.4).
- Prítomnosť alebo riziko vzniku arteriálneho tromboembolizmu (ATE)
 - Arteriálna tromboembólia - prítomná arteriálna tromboembólia, arteriálna tromboembólia v anamnéze (napríklad infarkt myokardu) alebo stav, ktorý je jej skorým príznakom (napríklad *angina pectoris*).
 - Cievne mozgové ochorenie - prítomná cievna mozgová príhoda, cievna mozgová príhoda v anamnéze alebo stav, ktorý je jej skorým príznakom (napríklad prechodný ischemický záchvat, transient ischaemic attack, TIA).
 - Známa vrodená alebo získaná predispozícia na vznik arteriálnej tromboembólie, ako napríklad hyperhomocysteinémia a antifosfolipidové protilátky (antikardiolipínové protilátky, lupusové antikoagulans).
 - Migréna s ložiskovými neurologickými symptómami v anamnéze.
 - Vysoké riziko vzniku arteriálnej tromboembólie z dôvodu viacerých rizikových faktorov (pozri časť 4.4) alebo prítomnosti jedného závažného rizikového faktora, ako napríklad:
 - diabetes mellitus s cievnyymi symptómami,
 - závažná hypertenzia,
 - závažná dyslipoproteinémia.
 - Závažné ochorenie pečene, prítomné alebo v anamnéze, až do návratu pečeňových funkcií na normálne hodnoty
 - Závažná obličková nedostatočnosť alebo akútne zlyhávanie obličiek
 - Nádory pečene, prítomné alebo v anamnéze (benígne alebo malígne)
 - Diagnostikované malignity závislé od pohlavných steroidov alebo podozrenie na ne (napr. pohlavných orgánov alebo prsníka)
 - Vaginálne krvácanie s nediagnostikovanou príčinou

Užívanie KarHleight je kontraindikované na súbežné užívanie s liekmi obsahujúcimi ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir, liekmi obsahujúcimi glekaprevir/pibrentasvir alebo sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (pozri časť a 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Upozornenia

Ak je prítomný ktorýkoľvek zo stavov alebo rizikových faktorov uvedených nižšie, vhodnosť používania KarHleight sa má s danou ženou prekonzultovať.

Ženu treba upozorniť, že ak dôjde k zhoršeniu alebo prvému prejavu ktoréhokoľvek z týchto stavov alebo rizikových faktorov, má sa obrátiť na svojho lekára, ktorý určí, či má ukončiť používanie KarHleight.

V prípade potvrdenia VTE alebo ATE, alebo podozrenia na ne sa má liečba CHC prerušiť. V prípade, že sa začne s antikoagulačnou liečbou, má sa z dôvodu teratogenity antikoagulačnej liečby (kumaríny) začať používať primeraná alternatívna antikoncepcia.

Poruchy cirkulácie:

Riziko vzniku venózne tromboembólie (VTE)

Používanie ktorejkoľvek kombinovanej hormonálnej antikoncepcie (CHC) zvyšuje riziko vzniku venózne tromboembólie (VTE) v porovnaní s jej nepoužívaním. **Lieky, ktoré obsahujú levonorgestrel, norgestimát alebo noretisterón, sú spojené s najnižším rizikom vzniku VTE. Dosiaľ nie je známe, aké je riziko s KarHleight v porovnaní s liekmi s nižším rizikom. Rozhodnutie používať ktorýkoľvek iný liek, ako liek s najnižším rizikom vzniku VTE, sa má urobiť len po konzultácii s danou ženou, aby sa zaručilo, že rozumie riziku vzniku VTE pri používaní CHC, tomu, ako jej aktuálne rizikové faktory ovplyvňujú toto riziko, a že riziko vzniku VTE je najvyššie v prvom roku používania CHC. Sú taktiež aj určité dôkazy o tom, že sa toto riziko zvyšuje pri opätovnom začatí používania CHC po prerušení používania trvajúcim 4 týždne alebo dlhšie.**

U približne 2 z 10 000 žien, ktoré nepoužívajú CHC a nie sú gravidné, vznikne VTE v priebehu jedného roka. Avšak u každej jednej ženy môže byť toto riziko oveľa vyššie v závislosti od prítomných rizikových faktorov (pozri nižšie).

Odhaduje sa¹, že VTE sa vyskytne v priebehu jedného roka u 9 až 12 žien z 10 000 žien, ktoré používajú CHC obsahujúcu drospirenón, v porovnaní s približne 6² ženami, ktoré užívajú CHC obsahujúcu levonorgestrel.

V oboch prípadoch je počet výskytov VTE za rok nižší ako počet očakávaný u žien počas gravidity alebo v období po pôrode.

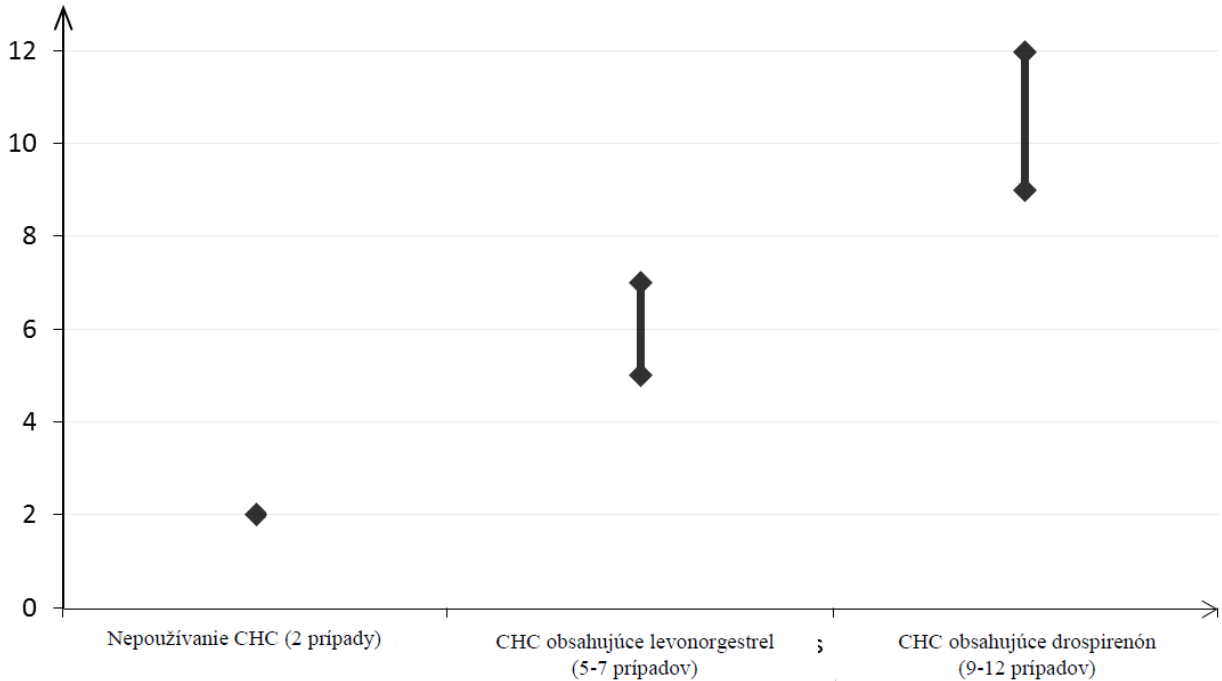
VTE sa môže v 1 až 2 % prípadov skončiť smrťou.

¹ Tieto incidencie boli odhadnuté zo všetkých dát z epidemiologických štúdií, použitím relatívnych rizík pre rôzne lieky v porovnaní s CHC obsahujúcimi levonorgestrel

² Stredný bod rozpätia 5-7 (prípadov) na 10 000 ženských rokov (ŽR), založený na relatívnom riziku kombinovanej hormonálnej antikoncepcie (CHC) obsahujúcej levonorgestrel oproti 2,3 až 3,6 u neužívateľiek.

Počet prípadov VTE na 10 000 žien v priebehu jedného roka

**Počet prípadov
VTE**



Epidemiologické štúdie ukázali, že riziko VTE pre perorálne antikoncepcie obsahujúce drospirenón je vyššie ako u perorálnych antikoncepcií, ktoré obsahujú levonorgestrel (tzv. lieky druhej generácie) a môže byť podobné riziku perorálnych antikoncepcií, ktoré obsahujú dezogestrel/gestodén (tzv. lieky tretej generácie).

Epidemiologické štúdie tiež spájali použitie kombinovaných COC so zvýšeným rizikom arteriálneho tromboembolizmu (infarktu myokardu, prechodného ischemického záchvatu).

U používateľiek CHC bol mimoriadne zriedkavo hlásený výskyt trombózy v iných krvných cievach, napr. v pečňových, mezenterických, obličkových alebo sietnicových žilách a tepnách.

Rizikové faktory vzniku VTE

Riziko vzniku venózných tromboembolických komplikácií u používateľiek CHC sa môže značne zvýšiť v prípade ženy s ďalšími rizikovými faktormi, najmä ak má viacero rizikových faktorov (pozri tabuľku).

KarHleight je kontraindikovaná, ak má žena viacero rizikových faktorov, ktoré ju vystavujú vysokému riziku vzniku venóznej trombózy (pozri časť 4.3). Ak má žena viac ako jeden rizikový faktor, zvýšenie rizika môže byť väčšie než súčet jednotlivých faktorov - v takomto prípade sa má zvážiť jej celkové riziko výskytu VTE. Ak sa pomer prínosov a rizík považuje za negatívny, CHC sa nemá predpisovať (pozri časť 4.3).

Tabuľka: Rizikové faktory pre vznik VTE

Rizikový faktor	Komentár
-----------------	----------

Obezita (index telesnej hmotnosti nad 30 kg/m ²)	Riziko sa výrazne zvyšuje so zvyšovaním BMI. Obzvlášť dôležité je to zväžiť, ak sú prítomné aj ďalšie rizikové faktory.
Dlhodobá imobilizácia, závažný chirurgický zákrok, akýkoľvek chirurgický zákrok na nohách alebo panve, neurochirurgický zákrok alebo závažný úraz. Poznámka: dočasná imobilizácia vrátane cestovania leteckou dopravou trvajúcou >4 hodiny môže byť tiež rizikovým faktorom pre vznik VTE, najmä u žien s ďalšími rizikovými faktormi.	V týchto prípadoch sa odporúča prerušiť používanie tablety (v prípade plánovaného chirurgického zákroku najmenej štyri týždne pred zákrokom) a pokračovať v ňom najskôr dva týždne po úplnom obnovení pohyblivosti. Má sa používať iný spôsob antikoncepcie, aby sa zabránilo neželanej gravidite. Ak sa používanie KarHleight nepreruší včas, má sa zväžiť antitrombotická liečba.
Pozitívna rodinná anamnéza (akýkoľvek výskyt venózne tromboembólie u súrodenca alebo rodiča, najmä v relatívne skorom veku, napr. do 50 rokov).	Ak existuje podozrenie na dedičnú predispozíciu, žena sa má pred rozhodnutím o používaní ktorejkoľvek CHC poradiť s odborným lekárom.
Iné zdravotné stavy spojené s VTE	Rakovina, systémový <i>lupus erythematosus</i> , hemolyticko-uremický syndróm, chronické zápalové ochorenie čriev (Crohnova choroba alebo ulcerózna kolitída) a kosáčikovitá anémia
Zvyšujúci sa vek	Najmä nad 35 rokov

Neexistuje žiadna zhoda ohľadom možnej úlohy kŕčových žíl a povrchovej tromboflebitídy pri vzniku alebo progresii venózne trombozy.

Musí sa zväžiť zvýšené riziko vzniku tromboembólie počas gravidity a najmä počas 6-týždňového obdobia šestonedelia (informácie o „Fertilite, gravidite a laktácii“, pozri časť 4.6).

Príznaky VTE (trombóza hlbokých žíl a pľúcna embólia)

Žena má byť poučená, aby v prípade príznakov vyhľadala okamžitú lekársku pomoc a informovala zdravotníckeho pracovníka, že užíva CHC.

Príznaky trombozy hlbokých žíl (DVT) môžu zahŕňať:

- jednostranný opuch nohy a/alebo chodidla alebo pozdĺž žily v nohe,
- bolesť alebo citlivosť v nohe, ktorú možno pociťovať iba v stoji alebo pri chôdzi,
- zvýšené teplo v postihnutej nohe, sčervenanie alebo zmena sfarbenia pokožky na nohe.

Príznaky pľúcnej embólie (PE) môžu zahŕňať:

- náhly nástup nevysvetliteľnej dýchavičnosti alebo rýchleho dýchania,
- náhly kašeľ, ktorý môže súvisieť s hemoptýzou,
- ostrú bolesť v hrudníku,
- závažný pocit točenia hlavy alebo závrat,
- rýchly alebo nepravidelný srdcový rytmus.

Niektoré z týchto príznakov (napríklad „dýchavičnosť“, „kašeľ“) sú nešpecifické a môžu byť nesprávne interpretované ako častejšie alebo menej závažné udalosti (napríklad infekcie dýchacích ciest). Medzi ďalšie prejavy vaskulárnej oklúzie môžu patriť: náhla bolesť, opuch a mierne zmodranie niektorej končatiny.

Ak dôjde k oklúzii v oku, medzi symptómy môžu patriť bezbolestné rozmazané videnie, ktoré môže postupne prechádzať až do straty zraku. Niekedy môže dôjsť k strate zraku takmer okamžite.

Riziko vzniku arteriálnej tromboembólie (ATE)

Epidemiologické štúdie spájajú používanie CHC so zvýšeným rizikom vzniku arteriálnej tromboembólie (infarkt myokardu) alebo cievnej mozgovej udalosti (napr. prechodný ischemický záchvat, cievna mozgová príhoda). Arteriálne tromboembolické udalosti sa môžu končiť smrťou.

Rizikové faktory pre vznik ATE

Riziko vzniku arteriálnych tromboembolických komplikácií alebo cerebrovaskulárnej udalosti u používateľiek CHC sa zvyšuje u žien s rizikovými faktormi (pozri tabuľku). KarHleight je kontraindikovaná, ak má žena jeden závažný alebo viacero rizikových faktorov vzniku ATE, ktoré ju vystavujú vysokému riziku vzniku arteriálnej trombózy (pozri časť 4.3). Ak má žena viac než jeden rizikový faktor, zvýšenie rizika môže byť väčšie než súčet jednotlivých faktorov - v takomto prípade sa má zvážiť jej celkové riziko. Ak sa pomer prínosov a rizík považuje za negatívny, CHC sa nemá predpisovať (pozri časť 4.3).

Tabuľka: Rizikové faktory vzniku ATE

Rizikový faktor	Komentár
Zvyšujúci sa vek	Najmä nad 35 rokov
Fajčenie	Ženám sa má odporučiť, aby nefajčili, ak chcú používať CHC. Ženám vo veku nad 35 rokov, ktoré pokračujú vo fajčení, sa má dôrazne odporučiť, aby používali iný spôsob antikoncepcie.
Hypertenzia	
Obezita (index telesnej hmotnosti nad 30 kg/m ²).	Riziko sa výrazne zvyšuje so zvyšovaním BMI. To je dôležité najmä u žien s ďalšími rizikovými faktormi.
Pozitívna rodinná anamnéza (akýkoľvek výskyt arteriálnej tromboembólie u súrodenca alebo rodiča, najmä v relatívne mladom veku, napr. do 50 rokov).	Ak existuje podozrenie na dedičnú predispozíciu, ženu musí pred rozhodnutím o používaní ľubovoľnej CHC vyšetriť odborný lekár.
Migréna	Zvýšenie frekvencie alebo závažnosti migrény v priebehu používania CHC (čo môžu byť skoré príznaky cievnej mozgovej príhody) môže byť dôvodom na okamžité prerušenie používania lieku.
Ďalšie zdravotné stavy spojené s nežiaducimi vaskulárnymi udalosťami.	Diabetes mellitus, hyperhomocysteinémia, ochorenie srdcových chlopní a atriálna fibrilácia, dyslipoproteinémi a systémový <i>lupus erythematosus</i> .

Príznaky ATE

V prípade príznakov sa má žene odporučiť, aby bezodkladne vyhľadala lekársku pomoc a informovala zdravotníckeho pracovníka, že užíva CHC.

Príznaky cievnej mozgovej príhody môžu zahŕňať:

- náhla strata citlivosti alebo slabosť tváre, ruky alebo nohy, najmä na jednej strane tela,
- náhle problémy s chôdzou, závrat, strata rovnováhy alebo koordinácie,
- náhla zmätenosť, problémy s rečou alebo jej porozumením,
- náhle problémy so zrakom u jedného alebo oboch očí,
- náhla, závažná alebo dlhodobá bolesť hlavy bez známej príčiny,
- strata vedomia alebo mdloba so záchvatom alebo bez neho.

Dočasné príznaky naznačujú, že udalosťou je prechodný ischemický záchvat (TIA).

Príznaky infarktu myokardu (MI) môžu zahŕňať:

- bolesť, nepohodlie, tlak, ťažoba, pocit stláčania alebo plnosti v hrudi, ruke alebo pod hrudnou kosťou,
- nepohodlie vyžarujúce do chrbta, čeľuste, hrdla, ruky, žalúdka,
- pocit plnosti, zažívacích problémov alebo dusenia sa,
- potenie, nevoľnosť, vracanie alebo závrat,
- extrémna slabosť, úzkosť alebo dýchavičnosť,
- rýchly alebo nepravidelný srdcový rytmus.

• **Nádory**

V niektorých epidemiologických štúdiách bolo hlásené zvýšené riziko rakoviny krčka maternice u žien, ktoré dlhodobo (> 5 rokov) užívali COC. Pretrváva však rozdielnosť názorov na to, do akej miery sa dajú tieto nálezy pripísať následkom sexuálneho správania a iným faktorom, ako je napríklad ľudský papilomavírus (human papilloma virus, HPV).

Metaanalýza 54 epidemiologických štúdií uvádza, že sa mierne zvýšilo relatívne riziko (RR = 1,24) diagnostikovania rakoviny prsníka u žien počas užívania COC. Zvýšené riziko postupne klesá v priebehu 10 rokov po ukončení užívania COC. Pretože výskyt rakoviny prsníka je u žien do 40 rokov zriedkavý, zvýšený počet prípadov diagnostikovanej rakoviny prsníka u žien, ktoré užívajú alebo užívali COC, je v pomere k celkovému riziku rakoviny prsníka malý. Kauzalitu tieto štúdie nedokazujú. Pozorované zvýšenie rizika môže byť zapríčinené skoršou diagnózou rakoviny prsníka u žien užívajúcich COC, biologickým účinkom COC alebo ich kombináciou. Rakovina prsníka diagnostikovaná u žien, ktoré niekedy COC užívali, býva klinicky menej rozvinutá ako u žien, ktoré COC neužívali nikdy.

V zriedkavých prípadoch sa u žien užívajúcich COC hlásili benígne nádory pečene a ešte zriedkavejšie malígne nádory pečene. V ojedinelých prípadoch viedli tieto nádory k život ohrozujúcemu intraabdominálnemu krvácaniu. V prípade výskytu závažných bolestí v hornej časti brucha, zväčšenia pečene alebo prejavov intraabdominálneho krvácania u žien užívajúcich COC sa má v diferenciálnej diagnostike uvažovať o nádore pečene.

Pri použití vyššie dávkovaných COC (50 µg etinylestradiolu) sa znižuje riziko rakoviny endometria a vaječníkov. Zostáva potvrdiť, či sa to vzťahuje aj na nižšie dávkované COC.

• **Ostatné stavy**

Gestagénová zložka KarHleight je antagonistom aldosterónu s draslík šetriacimi vlastnosťami. Vo väčšine prípadov sa nepredpokladá zvýšenie hladín draslíka. V klinickej štúdii sa však mierne, ale nevýznamne zvýšili hladiny draslíka v sére u niektorých pacientok s miernym alebo stredne závažným poškodením funkcie obličiek, ktoré počas užívania drospirenónu užívali súbežne aj lieky šetriace draslík. U pacientok

s obličkovou nedostatočnosťou a hodnotami sérového draslíka pred liečbou blížiacimi sa k hornej hranici referenčného rozpätia, a najmä pri súbežnom užívaní liekov šetriacich draslík sa preto počas prvého liečebného cyklu odporúča sledovať sérové hodnoty draslíka. Pozri tiež časť 4.5.

U žien s hypertriglyceridémiou alebo u žien, ktoré majú toto ochorenie v rodinnej anamnéze, sa v priebehu užívania COC môže zvýšiť riziko pankreatitídy.

Aj keď sa u mnohých žien užívajúcich COC zaznamenalo malé zvýšenie krvného tlaku, klinicky významný vzostup je zriedkavý. Okamžité vysadenie COC je oprávnené iba v týchto zriedkavých prípadoch. Ak sa COC užíva v prípade už existujúcej hypertenzie a konštantne zvýšené hodnoty krvného tlaku alebo signifikantne zvýšený krvný tlak neodpovedajú adekvátne na antihypertenznú liečbu, COC sa musí vysadiť. Ak sa to uzná za vhodné, užívanie COC je možné obnoviť, ak je možné dosiahnuť normotenzné hodnoty krvného tlaku antihypertenznou liečbou.

V súvislosti s oboma, s graviditou a užívaním COC, sa hlásil výskyt alebo zhoršenie nasledujúcich stavov, ale potvrdenie súvislosti s užívaním COC je nepreukázané: žltacka a/alebo svrbenie súvisiace s cholestázou, žlčové kamene, porfýria, systémový *lupus erythematosus*, hemolyticko-uremický syndróm, Sydenhamova chorea, *herpes gestationis*, strata sluchu spôsobená otosklerózou.

Exogénne estrogénny môžu vyvolať alebo zhoršiť symptómy dedičného a získaného angioedému.

Pri akútnych alebo chronických poruchách pečeneových funkcií môže byť nevyhnutné, aby sa užívanie COC prerušilo dovtedy, kým sa markery pečeneových funkcií vrátia na normálne hodnoty. Recidíva cholestatickej žltacky a/alebo svrbenia spojeného s cholestázou, ktoré sa predtým objavili v tehotenstve alebo počas predchádzajúceho užívania pohlavných steroidov, si vyžadujú prerušenie užívania COC.

Napriek tomu, že COC môže mať vplyv na periférnu rezistenciu na inzulín a na glukózovú toleranciu, neexistuje dôkaz potreby meniť terapeutický režim u žien s diabetes mellitus užívajúcich nízкодávkovú COC (s obsahom etinylestradiolu < 0,05 mg). Ženy s diabetes mellitus užívajúce COC musia však byť starostlivo sledované, najmä na začiatku užívania COC.

Počas užívania COC sa hlásilo zhoršenie endogénnej depresie, epilepsie, Crohnovej choroby a ulceróznej kolitídy.

Niekedy sa môže objaviť chloazma, a to najmä u žien, ktoré majú v anamnéze *chloasma gravidarum*. Ženy so sklonom ku chloazme sa majú počas užívania COC vyhýbať expozícii slnečnému alebo ultrafialovému žiareniu.

Depresívna nálada a depresia sú známe nežiaduce účinky, ktoré sa vyskytujú pri používaní hormonálnej antikoncepcie (pozri časť 4.8). Depresia môže byť závažná a je všeobecne známym rizikovým faktorom pre samovražedné správanie a samovraždu. Ženám je potrebné odporučiť, aby v prípade výskytu zmien nálady a príznakov depresie kontaktovali svojho lekára, vrátane prípadov, kedy sa tieto príznaky objavia krátko po začatí liečby.

Každá žltá tableta tohto lieku obsahuje 62 mg laktózy v tablete, každá biela tableta obsahuje 89,5 mg laktózy. Pacientky so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Lekárske vyšetrenia/konzultácie

Pred začatím užívania alebo opätovným nasadením KarHleight sa má vyšetriť kompletná zdravotná anamnéza (vrátane rodinnej anamnézy) a musí sa vylúčiť gravidita. Má sa zmerať krvný tlak a vykonať zdravotná prehliadka na základe kontraindikácií (pozri časť 4.3) a upozornení (pozri časť 4.4). Je dôležité ženu upozorniť na informácie o venóznej a arteriálnej trombóze vrátane rizika užívania KarHleight v porovnaní s inými CHC, o príznakoch VTE a ATE, o známych rizikových faktoroch a o tom, čo robiť v prípade podozrenia na trombózu.

Žena má byť poučená, aby si pozorne prečítala písomnú informáciu pre používateľku a dodržiavala odporúčania uvedené v nej. Frekvencia a druh vyšetrení sa majú robiť na základe stanovených postupov a majú sa prispôbiť individuálnym potrebám ženy.

Ženy majú byť upozornené, že perorálna antikoncepcia nechráni pred infekciami vírusom HIV (AIDS) ani inými ochoreniami prenášanými pohlavným stykom.

Zníženie účinnosti

Účinnosť COC sa môže znížiť napríklad v prípade vynechania tabliet (pozri časť 4.2), gastrointestinálnych ťažkostí (pozri časť 4.2), alebo ak sa súbežne užívajú ďalšie lieky (pozri časť 4.5).

Zníženie kontroly cyklu

Pri užívaní ktorejkoľvek COC sa môže objaviť nepravidelné krvácanie (špinenie alebo medzimenštruačné krvácanie), a to predovšetkým počas prvých mesiacov užívania. Z tohto dôvodu má posúdenie nepravidelného krvácania zmysel až po adaptačnom intervale približne troch cyklov.

Ak nepravidelné krvácanie pokračuje alebo sa objaví po období pravidelných cyklov, majú sa zvážiť nehormonálne príčiny a sú indikované zodpovedajúce diagnostické kroky na vylúčenie malignity alebo gravidity. Môžu zahŕňať aj kyretáž.

U niektorých žien nemusí dôjsť počas fázy užívania placebo tabliet ku krvácaniu z vysadenia. Ak sa COC užíva podľa pokynov popísaných v časti 4.2, je nepravdepodobné, že je žena gravidná. Ak sa však pred prvým vynechaným krvácaním z vysadenia COC neužívala podľa týchto pokynov alebo ak nedošlo ku krvácaniu z vysadenia dva razy, musí sa pred ďalším užívaním COC vylúčiť gravidita.

4.5 Liekové a iné interakcie

Poznámka: V záujme zistenia potenciálnych interakcií si treba preštudovať odborné informácie súbežne užívaných liekov.

Farmakodynamické interakcie

Počas klinických skúšaní s pacientkami liečenými na infekcie vírusom hepatitídy C (HCV) liekmi obsahujúcimi ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir s ribavirínom alebo bez ribavirínu sa zvýšenie transamináz (ALT) vyššie ako 5-násobok hornej hranice normy (ULN) vyskytlo významne častejšie u žien užívajúcich lieky obsahujúce etinylestradiol, ako je kombinovaná hormonálna antikoncepcia (CHC).

Okrem toho, aj u pacientok liečených glekaprevirom/pibrentasvirom alebo sofosbuvirirom/velpatasvirom/voxilaprevirom sa pozorovalo zvýšenie ALT u žien užívajúcich lieky obsahujúce etinylestradiol, ako sú CHC (pozri časť 4.3).

Z daného dôvodu majú ženy užívajúce KarHleight prejsť na alternatívnu metódu antikoncepcie (napr. antikoncepciu obsahujúce len gestagén alebo na nehormonálne metódy) pred začiatkom liečby týmto kombinovaným liekovým režimom. Užívanie KarHleight možno znovu obnoviť 2 týždne po ukončení liečby týmto kombinovaným liekovým režimom.

U pacientok bez renálnej insuficiencie nepreukázalo súčasné použitie drospirenonu a ACE-inhibítorov alebo NSAID významný vplyv na hladinu draslíka v sére. Súbežné použitie lieku KarHleight s antagonistami aldosterónu alebo draslík šetriacimi diuretikami sa však neskúmalo. V takom prípade by sa mal draslík v sére vyšetriť počas prvého liečebného cyklu. Pozri tiež časť 4.4.

Účinky iných liekov na liek KarHleight

Môžu sa objaviť interakcie s liekmi, ktoré indukujú mikrozomálne enzýmy, čo môže mať za následok zvýšený klírens pohlavných hormónov a môže viesť k medzimenštruačnému krvácaniu a/alebo k zlyhaniu antikoncepcnej ochrany.

Manažment

Indukcia enzýmov môže byť pozorovaná už po niekoľkých dňoch liečby. Maximálna indukcia enzýmov je zvyčajne pozorovaná v priebehu niekoľkých týždňov. Po ukončení liečby liekom môže enzýmová indukcia pretrvávajúť po dobu približne 4 týždňov.

Krátkodobá liečba

Ženy liečené liekmi indukujúcimi enzýmy, majú dočasne používať bariérovú metódu alebo inú metódu antikoncepcie navyše k COC. Bariérová metóda musí byť používaná po celú dobu súbežnej liekovej liečby a 28 dní po ukončení liečby. Pokiaľ liečba liekom zasiahne do obdobia ukončenia užívania tabliet COC zo zostávajúceho blistra, treba užívanie tabliet z ďalšieho blistra COC začať ihneď po predchádzajúcom, bez obvyklého intervalu bez užívania tabliet.

Dlhodobá liečba

Pokiaľ je žena dlhodobo liečená liečivami indukujúcimi pečňové enzýmy, odporúča sa používať inú spoľahlivú nehormonálnu metódu antikoncepcie.

Nasledujúce interakcie boli popísané v literatúre.

Látky, ktoré zvyšujú klírens COC (znižujú účinky COC enzýmovou indukciou), napr.:

Barbituráty, bosentan, karbamazepín, fenytoín, primidón, rifampicín a lieky na HIV ritonavir, nevirapin a efavirenz a pravdepodobne tiež felbamát, griseofulvín, oxkarbazepín, topiramát a lieky obsahujúce rastlinný produkt ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*).

Látky s variabilnými účinkami na klírens COC

Pri súbežnom užívaní s COC, mnohé kombinácie inhibítorov HIV proteáz a nenukleozidových inhibítorov reverznej transkriptázy, vrátane kombinácií s HCV inhibítormi môžu zvyšovať alebo znižovať plazmatické koncentrácie estrogénu alebo gestagénu. V niektorých prípadoch môže byť celkový účinok týchto zmien klinicky významný.

Preto je potrebné zohľadniť odborné informácie o súbežne podávaných HIV/HCV liekoch, aby boli identifikované potenciálne interakcie a akékoľvek súvisiace odporúčania. V prípade akýchkoľvek pochybností majú ženy liečené inhibítormi proteáz alebo nenukleozidovými inhibítormi reverznej transkriptázy používať dodatočnú bariérovú metódu antikoncepcie.

Látky znižujúce klírens COC (inhibítory enzýmov):

Klinická relevancia potenciálnych interakcií s inhibítormi enzýmov zostáva neznáma.

Súbežné podávanie silných inhibítorov CYP3A4 môže viesť k zvýšeniu plazmatických koncentrácií estrogénu alebo gestagénu, alebo oboch.

V štúdií s opakovaným podávaním kombinácie drospirenónu (3 mg/deň)/etinylestradiolu (0,02 mg/deň) zvýšilo súbežné podávanie silného inhibítora CYP3A4 ketokonazolu po dobu 10 dní AUC(0-24 h) drospirenónu 2,7-násobne a etinylestradiolu 1,4-násobne.

Bolo dokázané, že etorikoxib v dávkach 60 až 120 mg/deň zvyšuje plazmatickú koncentráciu etinylestradiolu 1,4 až 1,6 násobne, v tomto poradí, ak je užívaný súbežne s kombinovanou hormonálnou antikoncepciou obsahujúcou 0,035 mg etinylestradiolu.

Hlavné metabolity drospirenónu sa v ľudskej plazme vytvárajú bez účasti systému cytochrómu P450. Inhibitory tohto enzýmového systému preto pravdepodobne nemajú vplyv na metabolizmus drospirenónu.

- Vplyv KarHleight na iné lieky

Perorálna antikoncepcia môže ovplyvňovať metabolizmus niektorých iných liečiv. Ich koncentrácie v plazme a tkanivách môže teda buď zvyšovať (napr. cyklosporín) alebo znižovať (napr. lamotrigín).

Vychádzajúc z inhibičných štúdií *in vitro* a interakčných štúdií *in vivo* s dobrovoľníkmi užívajúcimi omeprazol, simvastatín a midazolam ako označené substráty, klinicky relevantná interakcia drospirenónu v dávkach 3 mg s metabolizmom iných liečiv sprostredkovaných cytochrómom P450 nie je pravdepodobná.

Klinické údaje naznačujú, že etinylestradiol inhibuje klírens substrátov CYP1A2 čo vedie k miernemu (napr. teofylín) alebo strednému (napr. tizanidín) zvýšeniu ich plazmatických koncentrácií.

- Iné druhy interakcie

- Laboratórne vyšetrenia

Užívanie antikoncepčných steroidov môže ovplyvniť výsledky niektorých laboratórných testov vrátane biochemických parametrov pečeneých, tyreoidálnych, adrenálnych a obličkových funkcií, plazmatických koncentrácií (transportných) proteínov, napr. globulínu viažuceho kortikosteroidy a lipidových/lipoproteínových frakcií, parametrov metabolizmu sacharidov a parametrov koagulácie a fibrinolýzy. Zmeny však zvyčajne zostávajú v rozmedzí normálnych laboratórných hodnôt. Drospirenón svojím miernym antimineralkortikoidným pôsobením zapríčiňuje zvýšenie aktivity renínu v plazme a aldosterónu v plazme.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

KarHleight nie je indikovaná počas gravidity.

Ak v priebehu užívania KarHleight dôjde ku gravidite, liek sa má okamžite vysadiť. Rozsiahle epidemiologické štúdie neodhalili zvýšené riziko vrodených chýb u detí narodených ženám, ktoré užívali COC pred otehotnením, ani teratogénny vplyv v prípade, že bola COC užívaná nedopatrením počas gravidity.

Štúdie na zvieratách preukázali nežiaduce účinky počas gravidity a laktácie (pozri časť 5.3). Nežiaduce účinky v dôsledku hormonálneho účinku týchto liečiv sa na základe výsledkov týchto štúdií na zvieratách nedajú vylúčiť. Celkové skúsenosti s použitím COC počas gravidity však neposkytujú dôkazy o konkrétnom nežiaducom pôsobení na ľudí.

Dostupné údaje o užívaní KarHleight počas gravidity sú príliš obmedzené na to, aby sa mohli vyvodiť závery týkajúce sa negatívneho pôsobenia KarHleight na graviditu, na zdravie plodu alebo novorodenca. V súčasnosti nie sú dostupné žiadne významné epidemiologické údaje.

Pri opätovnom začatí užívania KarHleight treba vziať do úvahy zvýšené riziko VTE v období po pôrode. (pozri časti 4.2. a 4.4.)

Dojčenie

COC môže ovplyvniť laktáciu, pretože môže znižovať množstvo a meniť zloženie materského mlieka. Z tohto dôvodu sa užívanie COC vo všeobecnosti neodporúča, až kým matka úplne neprestane dieťa dojčiť. V priebehu užívania COC sa do materského mlieka môžu vylučovať malé množstvá antikoncepčných steroidov a/alebo ich metabolitov. Tieto množstvá môžu mať vplyv na dieťa.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. U žien užívajúcich COC sa nepozorovali žiadne vplyvy na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Závažné nežiaduce účinky u užívateľiek COC pozri v časti 4.4.

V priebehu užívania KarHleight boli hlásené nasledovné nežiaduce liekové reakcie:

Trieda orgánových systémov	Frekvencia výskytu nežiaducich reakcií			neznáme
	časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$)	zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$)	
Poruchy imunitného systému			hypersenzitivita, astma	exacerbácia príznakov dedičného a získaného angioedému
Psychické poruchy	depresívna nálada	zvýšenie libida, zníženie libida		
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy			
Poruchy ucha a labiryntu			hypakúzia	
Poruchy ciev	migréna	Hypertenzia, hypotenzia	venózna tromboembólia (VTE), arteriálna tromboembólia (ATE)	
Poruchy gastrointestinálneho traktu	nauzea	vracanie, hnačka		
Poruchy kože a podkožného tkaniva		akné, ekzém, pruritus, alopecia	<i>erythema nodosum</i> , multiformný erytém	
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	menštruačné poruchy, medzimenštruačné krvácanie, bolesť prsníkov, citlivosť prsníkov, vaginálny výtok, vulvovaginálna kandidóza	zväčšenie prs, vaginálna infekcia	sekrécia z prsníkov	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		zadržovanie tekutín, zvýšenie telesnej hmotnosti, zníženie telesnej hmotnosti		

Popis vybraných nežiaducich reakcií

U žien používajúcich CHC sa pozorovalo zvýšené riziko vzniku arteriálnych a venózných trombotických a tromboembolických udalostí vrátane infarktu myokardu, cievnej mozgovej príhody, prechodných ischemických záchvatov, venózne trombozy a pľúcnej embólie, ktoré sú podrobnejšie uvedené v časti 4.4.

Nasledovné závažné nežiaduce udalosti, ktoré sa hlásili u žien užívajúcich COC, sú analyzované v časti 4.4:

- venózne tromboembolické poruchy,
- arteriálne tromboembolické poruchy,
- hypertenzia,
- nádory pečene,
- výskyt alebo zhoršenie stavov, pri ktorých súvislosť s užívaním COC nie je presvedčivá: Crohnova choroba, ulcerózna kolitída, epilepsia, maternicové myómy, porfýria, systémový *lupus erythematosus*, *herpes gestationis*, Sydenhamova chorea, hemolyticko-uremický syndróm, cholestatická žltáčka,
- chloazma,
- akútne alebo chronické poruchy funkcie pečene si môžu vyžadovať prerušenie užívania COC, až kým sa markery funkcie pečene vrátia na normálne hodnoty.
-

U žien, ktoré užívajú COC je veľmi mierne zvýšená frekvencia diagnózy rakoviny prsníka. Pretože výskyt rakoviny prsníka je u žien do 40 rokov zriedkavý, zvýšený počet diagnostikovanej rakoviny prsníka je v pomere k celkovému riziku rakoviny prsníka malý. Kauzalita vzhľadom na užívanie COC nie je známa. Ďalšie informácie sa uvádzajú v častiach 4.3 a 4.4.

Interakcie

Medzimenštruálne krvácanie a/alebo zlyhanie antikoncepcnej ochrany môže byť následkom interakcie iných liekov (induktory enzýmov) s perorálnou antikoncepciou (pozri časť 4.5).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

S predávkovaním KarHleight ešte nie sú skúsenosti. Na základe celkových skúseností s kombinovanou perorálnou antikoncepciou sa môžu v prípade predávkovania aktívnymi tabletami vyskytnúť tieto príznaky: nauzea, vracanie a krvácanie z vysadenia. Ak náhodne užijú liek mladé dievčatá, môže sa u nich vyskytnúť krvácanie z vysadenia ešte pred menštruáciou. Antidotá neexistujú a ďalšia liečba má byť symptomatická.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Pohlavné hormóny a modulátory genitálneho systému, gestagény a estrogény, fixné kombinácie

ATC kód: G03AA12

Pearlov index pre zlyhanie metódy: 0,09 (horný obojstranný 95 % interval spoľahlivosti: 0,32). Celkový pearlov index (zlyhanie metódy + zlyhanie pacientky): 0,57 (horný obojstranný 95 % interval spoľahlivosti: 0,90)

Antikoncepčný účinok KarHleight je založený na spolupôsobení rôznych faktorov. Za najdôležitejšie z nich sa považujú inhibícia ovulácie a zmeny endometria.

KarHleight je kombinovaná perorálna antikoncepcia obsahujúca etinylestradiol a gestagén drospirenón. V terapeutickom dávkovaní má drospirenón tiež antiandrogénne a mierne antimineralokortikoidné vlastnosti. Nemá estrogénny, glukokortikoidný ani antiglukokortikoidný účinok. Na základe toho je farmakologický profil drospirenónu veľmi podobný prirodzenému hormónu progesterónu.

Z klinických štúdií vyplýva, že mierne antimineralokortikoidné vlastnosti KarHleight vedú k miernemu antimineralokortikoidnému pôsobeniu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Drospirenón

Absorpcia

Drospirenón sa po perorálnom podaní rýchlo a takmer úplne absorbuje. Maximálne koncentrácie liečiva v sére okolo 38 ng/ml sa dosiahnu asi za 1 – 2 hodiny po jednorazovom užití. Biologická dostupnosť drospirenónu je od 76 do 85 %. Súbežné požitie potravy nemá na biologickú dostupnosť drospirenónu žiadny vplyv.

Distribúcia

Po perorálnom podaní sérové hladiny drospirenónu klesajú s terminálnym polčasom 31 hod. Drospirenón sa viaže na sérový albumín a neviaže sa na globulín viažuci pohlavné hormóny (sex hormone binding globulin, SHBG) ani na globulín viažuci kortikoidy (corticoid binding globulin, CBG). Len 3 – 5 % z celkovej sérovej koncentrácie liečiva je vo forme voľného steroidu. Zvýšenie SHBG indukované etinylestradiolom neovplyvňuje väzbu drospirenónu na sérové proteíny. Priemerný zdanlivý distribučný objem drospirenónu je $3,7 \pm 1,2$ l/kg.

Biotransformácia

Po perorálnom podaní sa drospirenón metabolizuje v rozsiahlej miere. Hlavnými metabolitmi v plazme sú kyslá forma drospirenónu, vytvorená otvorením laktónového kruhu, a 4,5-dihydro-drospirenón-3-sulfát, vytvorený redukciami a následnou sulfatáciou. Drospirenón je tiež predmetom oxidačného metabolizmu katalyzovaného CYP3A4.

In vitro je drospirenón schopný slabo až stredne silno inhibovať enzýmy cytochrómu P450 CYP1A1, CYP2C9 a CYP2C19 a CYP3A4.

Eliminácia

Metabolický klírens drospirenónu v sére je $1,5 \pm 0,2$ ml/min/kg. Drospirenón sa vylučuje v nezmenenej forme len v stopových množstvách. Metabolity drospirenónu sa vylučujú stolicou a močom s vylučovacím koeficientom približne 1,2 až 1,4. Polčas vylúčenia metabolitov močom a stolicou je asi 40 hod.

Rovnovážny stav

V priebehu liečebného cyklu sa maximálna rovnovážna koncentrácia drospirenónu v sére – asi 70 ng/ml – dosiahne po približne 8 dňoch liečby. V dôsledku pomeru terminálneho polčasu a dávkovacieho intervalu sa hladiny drospirenónu v sére zvýšili približne trojnásobne.

Osobitné skupiny pacientok

Účinok porušenej funkcie obličiek

U žien s miernym porušením funkcie obličiek (klírens kreatinínu Cl_{cr} 50 – 80 ml/min) boli sérové koncentrácie drospirenonu v rovnovážnom stave porovnateľné s koncentraciami u žien s normálnou funkciou obličiek. Koncentrácie drospirenonu v sére boli v priemere o 37 % vyššie u žien so stredne závažným poškodením obličiek (Cl_{cr} 30 – 50 ml/min) v porovnaní s hladinami u žien s normálnou funkciou obličiek. Liečba drospirenonom bola dobre tolerovaná aj u žien s miernym a stredne závažným poškodením obličiek. Liečba drospirenonom nepreukázala žiadny klinicky významný vplyv na koncentráciu draslíka v sére.

Účinok porušenej funkcie pečene

U dobrovoľníčok so stredne závažným porušením funkcie pečene bol v štúdiu s jednorazovou dávkou pozorovaný približne 50 % pokles v perorálnom klírense (Cl/F) v porovnaní s dobrovoľníčkami s normálnou funkciou pečene. Pozorované zníženie klírnsu drospirenonu u dobrovoľníčok so stredne závažným poškodením pečene nevyústilo do žiadnych zjavných rozdielov koncentrácií sérového draslíka. Zvýšenie koncentrácií sérového draslíka nad hornú hranicu referenčného rozpätia nebolo pozorované dokonca ani u žien s diabetes mellitus a pri súbežnej liečbe spironolaktómom (dva predispozičné faktory hyperkaliémie). To vedie k záveru, že drospirenon je u pacientok s miernym alebo stredne závažným poškodením pečene (trieda B Childovho-Pughovho skóre) dobre tolerovaný.

Etnické skupiny

Neboli pozorované klinicky významné rozdiely vo farmakokinetike drospirenonu alebo etinylestradiolu medzi Japonkami a ženami bielej rasy.

Etinylestradiol

Absorpcia

Po perorálnom podaní sa etinylestradiol absorbuje rýchlo a úplne. Maximálne plazmatické koncentrácie, približne 100 pg/ml, sa dosiahnu za 1 – 2 hodiny po perorálnom podaní 30 µg. Etinylestradiol podlieha v rozsiahlej miere first-pass efektu, ktorý má veľkú interindividuálnu variabilitu. Absolútna biologická dostupnosť je približne 45 %.

Distribúcia

Zdanlivý distribučný objem etinylestradiolu je 5 l/kg a väzba na plazmatické bielkoviny približne 98 %. Etinylestradiol indukuje hepatálnu syntézu globulínu viažuceho pohlavné hormóny (sex hormone binding globulin, SHBG) a globulínu viažuceho kortikoidy (corticoid binding globulin, CBG). Počas liečby s 30 µg etinylestradiolu sa plazmatická koncentrácia SHBG zvýši zo 70 na približne 350 nmol/l. Etinylestradiol prechádza v malých množstvách do materského mlieka (0,02 % dávky).

Biotransformácia

Etinylestradiol podlieha významnému črevnému a hepatálnemu metabolizmu prvého prechodu. Etinylestradiol sa primárne metabolizuje aromatickou hydroxyláciou, ale vytvára sa široká škála hydroxylovaných a metylovaných metabolitov, ktoré sú prítomné ako voľné metabolity a ako konjugáty s glukuronidmi a sulfátmi. Metabolický klírens etinylestradiolu je približne 5 ml/min/kg. *In vitro* je etinylestradiol reverzibilným inhibítorom CYP2C19, CYP1A1 a CYP1A2, ako aj inhibítorom CYP3A4/5, CYP2C8 a CYP2J2 na báze mechanizmu.

Eliminácia

Etinylestradiol sa v nezmenenej forme nevyučuje vo významnom množstve. Metabolity etinylestradiolu sa vylučujú močom a žľou v pomere 4:6. Počas vylučovania metabolitov je asi 1 deň. Počas eliminácie je 20 hodín.

Rovnovážny stav

Rovnovážny stav sa dosiahne v druhej polovici liečebného cyklu a sérové hladiny etinylestradiolu sa zvýšia 1,4 až 2,1-násobne.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

U laboratórnych zvierat sa účinky drospirenonu a etinylestradiolu obmedzili na tie, ktoré sa spájajú so známym farmakologických pôsobením. Najmä štúdie reprodukčnej toxicity preukázali u zvierat embryotoxické a fetotoxické účinky, ktoré sú považované za druhovo špecifické. Pri expozíciách prekračujúcich tie, ktoré sú prítomné u žien užívajúcich KarHleight sa pozorovali účinky na pohlavnú diferenciaciu u plodov potkanov, ale nie u opíc.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Aktívne tablety (žlté tablety):

Jadro tablety:

monohdrát laktózy
kukuričný škrob
predželatinovaný škrob (kukuričný)
krospovidón (typ A a typ B)
povidón K30
polysorbát 80
stearát horečnatý

Obal:

polyvinylalkohol, čiastočne hydrolyzovaný
oxid titaničitý (E 171)
makrogol 3350
mastenec
žltý oxid železitý (E 172)

Placebo tablety (biele tablety):

Jadro tablety:

bezvodá laktóza
povidón K30
stearát horečnatý

Obal:

polyvinylalkohol, čiastočne hydrolyzovaný
oxid titaničitý (E 171)
makrogol 3350
mastenec

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú sa pri teplote do 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Pretlačovacie balenie z hliníkovej fólie, blister s filmom z PVC/PVDC.

Veľkosti balenia:

1 x 28 filmom obalených tabliet (21 aktívnych tabliet plus 7 placebo tabliet)

2 x 28 filmom obalených tabliet (21 aktívnych tabliet plus 7 placebo tabliet)

3 x 28 filmom obalených tabliet (21 aktívnych tabliet plus 7 placebo tabliet)

6 x 28 filmom obalených tabliet (21 aktívnych tabliet plus 7 placebo tabliet)

13 x 28 filmom obalených tabliet (21 aktívnych tabliet plus 7 placebo tabliet)

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Exeltis Slovakia s.r.o.
Prievozská 4D
82109 Bratislava
Slovensko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

17/0304/10-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 21. mája 2010

Dátum posledného predĺženia registrácie: 4. septembra 2019

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

12/2022