

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

LEVERETTE 0,15 mg/0,03 mg Film Kaplı Tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir tablet 0,15 mg Levonorgestrel ve 0,03 mg Etinilestradiol içerir.

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat (sığır sütünden elde edilen şeker).....84.32 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

Yuvarlak, düz, bikonveks sarı renkli tabletlerdir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Oral kontrasepsiyon (doğum kontrolü).

LEVERETTE reçete etme kararı, venöz tromboembolizmi (VTE) olan kadınlar başta olmak üzere her kadının mevcut risk faktörleri ve LEVERETTE ile ortaya çıkan VTE riskinin diğer kombine hormonal kontraseptifler (KHK) ile karşılaştırması (bkz. bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar ve bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri) dikkate alınarak verilmelidir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/ uygulama sıklığı ve süresi:

Tabletler, blister ambalajda gösterilen sırada her gün yaklaşık olarak aynı saatte, gerekirse bir miktar sıvıyla birlikte oral yoldan alınmalıdır.

Uygulama şekli:

Oral kullanım

İlk tedavi siklusu: Menstrüel siklusun ilk günü başlayarak 21 gün boyunca günde 1 tablet alınır. Kontraseptif koruma derhal başlar.

Sonraki sikluslar: Bir sonraki LEVERETTE paketinden tablet alımına; tablet kullanılmayan 7 günlük aradan sonra, ilk paketle aynı günde başlayarak devam edilir. Tablet kullanılmayan dönemde genellikle çekilme kanaması gerçekleşir.

21 günlük kombine oral kontraseptiften geçiş: LEVERETTE'nin ilk tableti bir önceki oral kontraseptif döngüsü bittikten sonraki ilk gün derhal alınmalıdır. Ek kontraseptif önlem alınması gerekmez.

Kombine günlük haptan geçiş (28 günlük tabletler): LEVERETTE'ye, günlük hap paketinin son aktif tableti alındıktan sonra başlanmalıdır. İlk LEVERETTE tableti bir sonraki gün alınır. Bu durumda, ek kontraseptif önlem alınması gerekmez.

Yalnız progesteron içeren haptan geçiş

LEVERETTE'nin ilk tableti, POP o gün alınmış olsa bile kanamanın ilk günü alınmalıdır. Ek kontraseptif önlem alınması gerekmez. Geri kalan yalnız progesteron içeren haplar atılmalıdır.

Doğum veya kürtaj sonrası kullanım: Gebelikten sonra, hastanın tamamen ayağa kalkması ve puerperal komplikasyon olmaması kaydıyla, oral kontrasepsiyon vajinal doğumdan 21 gün sonra başlatılabilir. Tablet alınđı ilk 7 gün boyunca ek kontraseptif önlemler alınmalıdır. İlk doğum sonrası ovülasyon, ilk kanamadan önce gerçekleşebileceği için doğum ile ilk tablet dönemi arasındaki süreçte başka bir doğum kontrol yöntemi kullanılmalıdır. İlk trimesterde gerçekleşen krtajdan sonra, oral kontrasepsiyon hemen başlatılabilir; bu durumda, ek kontraseptif önlem alınması gerekmez.

Ek kontrasepsiyon gerektiren özel durumlar

Hatalı uygulama: Alımı geciken bir tablet mümkün olduğunca kısa sürede alınmalıdır; söz konusu tablet, alınması gereken zamandan sonra 12 saat içinde alınırsa kontraseptif koruma etkisini kaybetmez. Daha uzun gecikmelerde ek kontrasepsiyon gerekir. Yalnızca alımı geciken en son tablet alınmalı, daha önce unutulmuş tabletler atılmalı ve bir sonraki 7 tabletin alındığı sonraki 7 gün boyunca ek hormonal olmayan kontrasepsiyon yöntemleri (ritim veya sıcaklık yöntemleri hariç) kullanılmalıdır. Ayrıca tablet alımı paketin son 7 gününde unutulduğu takdirde, bir sonraki pakete başlamadan önce ara verilmemelidir. Bu durumda, ikinci paket bitene kadar çekilme kanaması beklenmemelidir. Tablet alınan günlerde bir miktar ani kanama gerçekleşebilir ancak bu kanama klinik olarak anlamlı değildir. Hasta, ikinci paket bittikten sonra tablet kullanılmayan dönemde çekilme kanaması yaşamazsa bir sonraki pakete başlamadan önce gebelik olasılığı dışlanmalıdır.

Gastrointestinal rahatsızlıklar durumunda neriler:

Kusma ve diyare tam emilimi önleyerek oral kontraseptiflerin etkililiğini azaltabilir.

Kusma veya diyare LEVERETTE tableti alındıktan sonra 4 saat içinde meydana gelirse mevcut paketten alınmaya devam edilmelidir. Gastrointestinal rahatsızlık sırasında ve rahatsızlığı takip eden 7 gün boyunca hormonal olmayan ek kontrasepsiyon yöntemleri (ritim veya sıcaklık yöntemleri hariç) kullanılmalıdır. Eğer bu 7 gün paketin sonunu aşarsa, bir sonraki pakete ara vermeden başlanmalıdır. Bu durumda, ikinci paket bitene kadar geri çekilme kanaması beklenmemelidir. Hasta, ikinci paket bittikten sonra tablet kullanılmayan dönemde çekilme kanaması yaşamazsa bir sonraki pakete başlamadan önce gebelik olasılığı dışlanmalıdır. Gastrointestinal rahatsızlığın uzaması muhtemel ise, başka doğum kontrol yöntemleri de düşünülmemelidir.

Diyareli hastalığın yalnızca ince bağırsağın katıldığı veya artan bağırsak hareketliliği (r. ince bağırsak diyaresi veya şiddetli ya da uzayan diyare) ile ilişkili vakalarda steroid emilimini aksatması beklenmektedir. Dolayısıyla sıradan diyare için ilave kontraseptif kullanımı uyarıları için bir tavsiyenin dahil edilmesi gereklendirilmemiştir, ancak şiddetli diyareli hastalık durumlarında kontraseptif etkililik bozulması hesaba katılmalıdır. Bu durumlarda

ilave kontraseptif yöntemlerin yönetimine semptomların süresi ve şiddetine bağlı olarak münferit bazda karar verilmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/karaciğer yetmezliği:

Böbrek yetmezliği: LEVERETTE böbrek yetmezliği olan hastalarda özel olarak araştırılmamıştır. Mevcut veriler bu hasta popülasyonunun tedavisinde bir değişiklik yapılmasını ileri sürmemektedir.

Karaciğer yetmezliği: LEVERETTE şiddetli karaciğer hastalıkları olan kadınlarda kontrendikedir. Ayrıca '4.3 Kontrendikasyonlar' bölümüne bakınız.

Pediyatrik popülasyon: LEVERETTE yalnızca menarştan sonra endikedir.

Geriyatrik popülasyon: Uygulanabilir değildir. LEVERETTE menopozdan sonra endike değildir.

4.3. Kontrendikasyonlar

Kombine oral kontraseptifler (KOK) aşağıda belirtilen durumlarda kullanılmamalıdır. İlk kez KOK kullanırken aşağıdaki durumlardan herhangi birinin görülmesi halinde kullanım derhal durdurulmalıdır.

- Venöz tromboembolizm (VTE) varlığı veya riski
 - Venöz tromboembolizm – mevcut VTE (antikoagülanlar üzerinde) veya öyküsü (örn. derin ven trombozu [DVT] veya pulmoner embolizm [PE])
 - APC direnci (Faktör V Leiden dahil), antitrombin III eksikliği, protein C eksikliği, protein S eksikliği gibi VTE için bilinen kalıtsal veya kazanılmış yatkınlık
 - Uzun süreli hareketsizliğe neden olan majör cerrahi müdahale (bkz. bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri)
 - Çoklu risk faktörlerinin varlığından kaynaklanan yüksek VTE riski (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri)
- Arteriyel tromboembolizm (ATE) varlığı veya riski
 - Arteriyel tromboembolizmi – mevcut ATE, ATE öyküsü (örn. Miyokard infarktüsü) veya prodromal durum (örn. anjina pektoris)
 - Serebrovasküler hastalık – mevcut inme, inme veya prodromal durum öyküsü (örn. geçici iskemik atak, TIA)
 - Hiperhomosisteinemi ve antifosfolipid antikolarlar (antikardiyolipin antikolarlar, lupus antikoagülanı) gibi ATE için bilinen kalıtsal veya kazanılmış yatkınlık
 - Fokal nörolojik semptomlu migren öyküsü.
 - Çoklu risk faktörlerinden kaynaklanan yüksek ATE riski (bkz. bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri) veya aşağıdaki gibi bir ciddi risk faktörü varlığı:
 - Vasküler semptomlu diabetes mellitus
 - Şiddetli hipertansiyon
 - Şiddetli dislipoproteinaemi

- Ağır karaciğer hastalığı varlığı veya öyküsü, örn. aktif virütik hepatit ve ciddi siroz (karaciğer fonksiyon değerleri normale dönmedikçe)
- Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ve dasabuvir, glekaprevir/pibrentasvir veya sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir içeren tıbbi ürünlerin eş zamanlı kullanımı (Bkz. Bölüm 4.5),
- Karaciğer tümörü varlığı ya da öyküsü (iyi ve kötü huylu)
- Meme kanseri varlığı veya meme kanseri öyküsü
- Tanı konulmamış vajinal kanama
- Bilinen gebelik varlığı ya da gebelik şüphesi
- Etkin ya da yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık (Bkz. Bölüm 6.1)

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Uyarılar

Aşağıda belirtilen durum veya risk faktörlerinden herhangi biri varsa, LEVERETTE'nin uygun olup olmadığı kadın ile tartışılmalıdır.

Bu durumlardan veya risk faktörlerinden herhangi birinin şiddetlenmesi veya ilk kez ortaya çıkması halinde, kadının LEVERETTE kullanımının sonlandırılmasının gerekli olup olmadığının belirlenmesi için doktoru ile iletişime geçmesi tavsiye edilmelidir.

Dolaşım bozuklukları

Dolaşım bozuklukları ile ilgili advers etkilerin ortaya çıkma riski özellikle 35 yaş üzeri ve sigara içen kadınlarda yüksektir.

Venöz tromboembolizm (VTE) riski¹

KHK kullanan kadınlarda VTE riski kullanmayanlara göre artar. **LEVERETTE gibi levonorgestrel içeren ürünler, norgestimat veya noretisteron içeren ürünler en düşük VTE riski ile ilişkilendirilmiştir. LEVERETTE kullanma kararı; kadının LEVERETTE ile ilişkili VTE riskini, mevcut risk faktörlerinin bu riski nasıl etkilediğini ve VTE riskinin kullanımın ilk yılında en yüksek olduğunu anladığından emin olduktan sonra verilmelidir. Ayrıca kullanıma 4 hafta veya daha uzun süre ara verildikten sonra KHK kullanımına tekrar başlandığında riskin arttığını gösteren bazı kanıtlar vardır.**

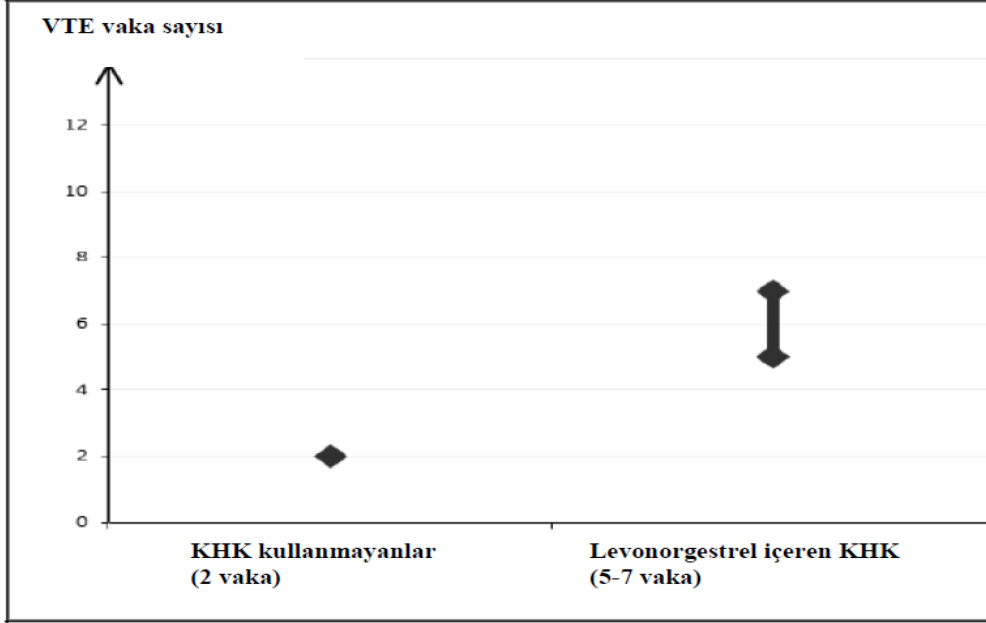
KHK kullanmayan ve gebe olmayan kadınlarda, 10.000 kişiden yaklaşık 2'si bir yıllık süre içinde VTE geliştirir. Bununla birlikte, herhangi bir kadında altta yatan risk faktörlerine bağlı olarak söz konusu risk çok daha yüksek olabilir (aşağı bakınız).

Levonorgestrel içeren bir KHK kullanan 10.000 kadından yaklaşık 6'sının bir yıl içinde VTE geliştireceği tahmin edilmektedir.

Bir yıldaki VTE sayısı gebelikte veya postpartum dönemde kadınlarda beklenen sayıdan düşüktür. VTE, bu vakaların %1-2'sinde ölümcül olabilir.

¹ *KHK kullanılmamasına göre levonorgestrel içeren KHK kullanımı için belirlenen yaklaşık 2,3 - 3,6 düzeyindeki bağlı riske dayalı olarak, 10.000 kadın-yıl başına aralığın orta noktası 5-7.”*

Grafik 1: Bir yıl içinde her 10.000 kadında görülen VTE vakası sayısı



Son derece nadir olarak, KHK kullanıcılarında diğer kan damarlarında (örn. hepatik, mesenter, renal, serebral veya retinal toplardamarlar ve atardamarlar) tromboz meydana geldiği rapor edilmiştir.

VTE Risk faktörleri

Venöz tromboembolik komplikasyon riski KHK kullanıcılarında özellikle çoklu risk faktörleri olduğunda, ilave risk faktörleri olan kadınlarda ciddi ölçüde artabilir (bkz. Tablo 1: VTE Risk faktörleri).

Yüksek venöz tromboz riski oluşturan çoklu risk faktörleri mevcut olan kadında LEVERETTE kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar). Bir kadın birden fazla risk faktörü varsa, riskteki artışın ayrı ayrı faktörlerin toplamından daha yüksek olması olasılığı vardır. Bu durumda VTE toplam riski dikkate alınmalıdır. Fayda ve risk dengesinin negatif olduğu düşünülüyorsa, KHK reçete edilmemelidir (bkz. Bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar).

Tablo 1: VTE Risk faktörleri

Risk faktörü:	Açıklama
Obezite (vücut kitle indeksi 30 kg/m ² 'nin üstünde)	Vücut kitle indeksi yükseldiğinde risk ciddi ölçüde artar Diğer risk faktörleri mevcutsa özellikle dikkate alınmalıdır
Uzun süreli hareketsizlik, majör cerrahi müdahale, bacaklara ve pelvise cerrahi müdahale, nörocerrahi, veya majör travma Not: 4 saatten fazla hava yolu seyahati dahil geçici hareketsizlik de özellikle diğer risk faktörleri olan kadınlarda VTE için bir risk faktörü olabilir.	Bu durumlarda ilacı kesmek (cerrahi müdahale durumunda en az 4 hafta) ve tamamen iyileştikten iki hafta sonrasına kadar devam etmemek önerilir. İstenmeyen gebeliği önlemek için başka bir kontrasepsiyon yöntemi kullanılmalıdır. Önceden LEVERETTE kesilmemişse, antitrombotik tedavi düşünülmelidir.
Pozitif aile geçmişi (herhangi bir ebeveyn ya da kardeşte erken yaşlarda (örn. 50 yaşından genç) VTE görülmüşse.)	Kalıtsal bir eğilimden şüpheleniliyorsa, KHK kullanımından önce mutlaka bir uzmandan tavsiye alınmalıdır.
VTE ile ilişkili diğer tıbbi durumlar	Kanser, sistemik lupus eritematoz, hemolitik üremik sendrom ve kronik inflamatuvar bağırsak hastalıkları (Crohn hastalığı veya ülseratif kolit) ve orak hücre hastalığı.
İlerleyen yaş	Özellikle 35 yaş üstü

Variköz venlerin ve yüzeysel tromboflebitin venöz tromboembolideki olası rolü konusunda görüş birliği yoktur.

Gebelikte ve özellikle 6 haftalık puerperium periyodunda tromboemboli riskindeki artış dikkate alınmalıdır (bkz. 4.6 Gebelik ve laktasyon).

VTE semptomları (Derin ven trombozu ve Pulmoner embolizm)

Semptomlar olması halinde, kadınlara acil tıbbi yardım almaları ve sağlık çalışanlarını KHK aldıkları konusunda bilgilendirmeleri tavsiye edilmelidir.

Derin ven trombozu (DVT) semptomları aşağıdakileri kapsayabilir:

- Bacakta/ayakta tek taraflı ya da bacadaki bir damar boyunca şişme;
- Bacakta yalnızca ayakta dururken ya da yürürken hissedilebilen ağrı ya da hassasiyet,
- Etkilenen bacakta sıcaklık artışı; bacakta ciltte kırmızılık ya da renk değişmesi.

Pulmoner embolizm (PE) semptomları aşağıdakileri kapsayabilir:

- Aniden ortaya çıkan, açıklanamayan nefes darlığı ya da hızlı soluma;
- Hemoptizi ile ilişkili ani öksürük;
- Keskin göğüs ağrısı;
- Şiddetli dengesizlik ya da baş dönmesi;
- Hızlı veya düzensiz kalp atışı.

Bu semptomlardan bazıları (ör, “nefes darlığı”, “öksürük”) özgün değildir ve daha yaygın ya da daha az şiddetli olaylar (ör, solunum yolu enfeksiyonları) şeklinde yanlış yorumlanabilir.

Vasküler oklüzyona ilişkin diğer belirtiler; bir ekstremitedeki ani ağrı, şişme ya da mavi tonda hafif renk değişikliği olabilir.

Gözdeki damarlarda tıkanma meydana geldiği takdirde, semptomlar ağrısız bulanık görme ile başlayıp görme kaybına kadar ilerleyebilir. Bazen, görme kaybı aniden meydana gelebilir.

Arteriyel tromboembolizmi (ATE) riski

Epidemiyolojik çalışmalarda, KHK kullanımı ATE (miyokard enfarktüsü) veya serebrovasküler olay (ör. geçici iskemik atak, inme) riskinde artışla ilişkilendirilmiştir. ATE ölümcül olabilir.

ATE Risk faktörleri

Arteriyel tromboembolik komplikasyon veya serebrovasküler olay riski, risk faktörleri olan KHK kullanıcılarında artar (bkz. Tablo 2: ATE Risk faktörleri).

Yüksek arteriyel tromboz riskine maruz bırakan ciddi ya da çoklu ATE risk faktörleri mevcut olan kadında LEVERETTE kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar). Bir kadında birden fazla risk faktörü varsa, riskteki artışın ayrı ayrı faktörlerin toplamından daha yüksek olması olasılığı vardır. Bu durumda VTE toplam riski dikkate alınmalıdır. Fayda ve risk dengesinin negatif olduğu düşünülüyorsa, KHK reçete edilmemelidir (bkz. Bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar).

Tablo 2: ATE Risk faktörleri

Risk faktörü:	Açıklama
İlerleyen yaş	Özellikle 35 yaş üstü
Sigara	Kadınlar KHK kullanıyorsa sigara içmemeleri tavsiye edilmelidir. 35 yaşın üzerindeki sigara içmeye devam eden kadınlarda farklı bir kontrasepsiyon yönteminin kullanılması şiddetle tavsiye edilmelidir.
Hipertansiyon	
Obezite (vücut kitle indeksi 30 kg/m ² 'nin üstünde)	Vücut kitle indeksi arttığında risk ciddi ölçüde artar Diğer risk faktörleri mevcutsa özellikle dikkate alınmalıdır
Pozitif aile geçmişi (Herhangi bir ebeveyn ya da kardeşte erken yaşlarda (örn. 50 yaşından genç) VTE görülmüşse.)	Kalıtsal bir eğilimden şüpheleniliyorsa, KHK kullanımından önce mutlaka bir uzmandan tavsiye alınmalıdır.
Migren	KHK kullanımı sırasında migrenin şiddetinde veya sıklığında bir artış (serebrovasküler olay için bir ön belirti olabilir) ilacın hemen kesilmesi için bir neden olabilir.
Advers vasküler olaylarla ilişkili diğer tıbbi durumlar	Diabetes mellitus, hiperhomosisteinemi, kalp kapak hastalığı ve atriyal fibrilasyon, dislipoproteinemia ve sistemik lupus eritematoz.

ATE semptomları

Semptomlar görüldüğünde, en kısa sürede tıbbi yardıma başvurmaları ve KHK kullandıklarını sağlık uzmanına bildirmek konusunda kadınlar bilgilendirilmelidir.

Serebrovasküler bir olaya ilişkin semptomlar şunlardır:

- Yüzde, bacak veya kolda, özellikle vücudun bir tarafında ani hissizlik ya da güçsüzlük;
- Ani konfüzyon, konuşma ya da kavramada güçlük;
- Bir ya da her iki gözde ani görme güçlüğü; ani yürüme güçlüğü,
- Baş dönmesi, denge ya da koordinasyon kaybı;
- Bilinen nedeni olmayan ani, şiddetli veya uzun süren baş ağrısı;
- Bilinç kaybı ya da nöbetin eşlik ettiği ya da tek başına bayılma.

Geçici belirtiler olayın geçici iskemik atak olduğunu göstermektedir.

Miyokard enfarktüsü (MI) semptomları şunları kapsayabilir:

- Göğüs, kol ya da göğüs kemiği altında ağrı, rahatsızlık, basınç, ağırlık, sıkışma ya da dolgunluk hissi;
- Sırt, çene, boğaz, kol ve mideye yayılan rahatsızlık;
- Dolgunluk, hazımsızlık ya da sıkıştırma hissi;
- Terleme, bulantı, kusma ya da baş dönmesi;
- Aşırı güçsüzlük, anksiyete, nefes darlığı;
- Hızlı veya düzensiz kalp atışı.

Tıbbi Muayene

Hastanın oral kontraseptif kullanmaya başlamadan ya da kullanmaya devam etmeden önce ve sonrasında düzenli aralıklarla tıbbi öyküsü (aile öyküsünü de içerecek şekilde) değerlendirilmelidir ve gebelik ekarte edilmelidir. Kan basıncı ölçülmeli ve fiziksel muayene kontrendikasyonlar (bkz. bölüm “4.3 Kontrendikasyonlar”) ile uyarılar (bkz. bölüm “4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri”) doğrultusunda gerçekleştirilmelidir. VTE ve ATE semptomları, bilinen risk faktörleri ve şüpheli tromboz durumunda ne yapılacağı, LEVERETTE'nin diğer KHK'lara kıyasla riski de dahil olmak üzere venöz ve arteriyel tromboz bilgilerine kadının dikkatini çekmek önemlidir.

Ayrıca kadın, kullanma talimatını dikkatle okuması ve yapılan tavsiyelere uyması gerektiği konusunda bilgilendirilmelidir. Bu değerlendirmelerin içeriği ve sıklığı ilgili kılavuzlar doğrultusunda olmalı ve kadına özgü şekilde uyarlanmalıdır.

Hormonal kontraseptiflerin HIV enfeksiyonu (AIDS) ve diğer cinsel yolla bulaşan hastalıklara karşı koruyucu olmadığı bilgisi kullanıcılara verilmelidir.

Tanı konmamış altta yatan nedene ilişki şüpheli bulunan vajinal kanama araştırılmalıdır.

Sıkı tıbbi gözetim gerektiren durumlar

KOK reçete edilmesi konusu klinik karar kullanılarak ve hastanın fikri alınarak kararlaştırılmalıdır. Bu durum veya risk faktörlerinden birinin ilk kez ortaya çıkması veya alevlenmesi oral kontraseptif kullanımının kesilmesi gerektiğine işaret edebilir. Kadın doktoruna danışmalı, doktor da KOK kullanımına son verilip verilmemesine ilişkin karar vermelidir:

- Hafif vasküler hastalık veya hafif nefropati, retinopati veya nöropatinin eşlik ettiği diyabet
- Yeterli kontrol altında olan (sistolik >140 ila 159 mm Hg veya diyastolik >90 ila 94 mm Hg hipertansiyon (Ayrıca bkz. bölüm ‘Oral kontrasepsiyonun derhal kesilmesini gerektiren nedenler:’)
- Porfiri
- Obezite

- Migren
- Kardiyovasküler hastalıklar

Oral kontrasepsiyonun derhal kesilmesini gerektiren nedenler:

Oral kontrasepsiyon alımı kesildiğinde, kontrasepsiyonun devamlılığını sağlamak için hormonal olmayan kontrasepsiyon kullanılmalıdır.

1. Migren tipi ya da olağan dışı sıklıkta veya olağan dışı şiddette baş ağrısının ilk kez ortaya çıkması veya alevlenmesi
2. Ani görme veya duyma bozuklukları ya da diğer algısal bozukluklar
3. Tromboz veya kan pıhtılarına ilişkin ilk belirtiler (örn. bacakta/bacaklarda olağan dışı ağrı veya şişme, nefes alırken keskin ağrı ya da nedensiz öksürük). Göğüste ağrı ve darlık hissi
4. Elektif majör operasyondan (örn. abdominal, ortopedik) en az dört hafta önce, bacaklarla ilgili herhangi bir ameliyat, variköz venlerle ilgili ilaç tedavisi veya uzun süreli hareketsizlik (örn. kaza veya ameliyat sonrasında). Hasta tam olarak yürümeye başladıktan sonra en az iki (2) hafta geçmeden başlanmamalıdır. Acil ameliyat halinde, genellikle trombotik profilaksi (örn. subkutan heparin) endikedir.
5. Sarılık, hepatit, tüm vücutta kaşıntı başlangıcı
6. Kan basıncında anlamlı yükselme
7. Şiddetli üst karın ağrısı veya karaciğer büyümesi
8. Oral kontrasepsiyon veya gebelik sırasında kötüleşme ihtimali olduğu bilinen durumlara ilişkin belirgin alevlenme (bkz. bölüm '4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri/Diğer durumlar/Gebelikle veya önceki KOK kullanımı ile kötüleşen durumlar')

Tümörler

Birçok epidemiyolojik çalışma KOK kullanan kadınlarda over, endometriyum, serviks ve meme kanseri riskiyle ilgili bilgi sağlamıştır. Kanıtlar yüksek doz kombine oral kontraseptiflerin over ve endometrium kanseri bakımından önemli oranda koruma sağladığını açıkça ortaya koymaktadır. Bununla birlikte, düşük doz KOK'ların aynı düzeyde koruyucu etki sağlayıp sağlamadığı açık değildir.

Meme kanseri

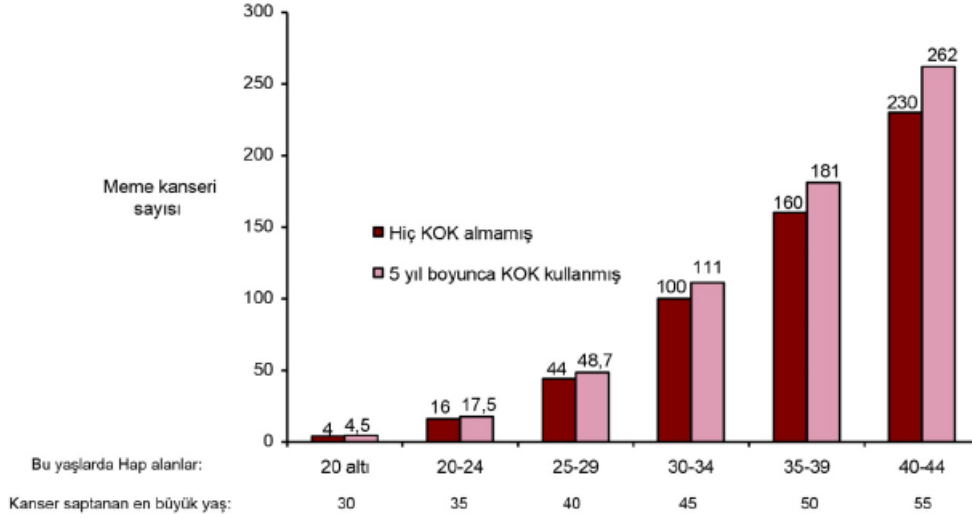
54 epidemiyolojik çalışmanın meta analizleri sonucu, halen KOK kullanan kadınlarda tanı konan meme kanseri relatif riskinde (RR=1,24) hafif artış olduğunu göstermektedir. Gözlenen artmış risk örneğin, KOK kullananlarda meme kanserinin daha erken tanısına, KOK'ların biyolojik etkilerine veya bu ikisinin kombinasyonuna bağlı olabilir. Halen KOK kullanan veya son on yıl içinde KOK kullanmış kadınlarda tanısı konan ek meme kanserleri, KOK kullanmamış kadınlara oranla daha çok memede lokalize olmaktadır.

Meme kanseri 40 yaşın altındaki kadınlarda, KOK kullanmış olsun ya da olmasın seyrek görülür. Arka plandaki riskler yaşla birlikte artarken halen KOK kullanan veya KOK kullanmış kadınlardaki meme kanseri tanılarındaki artış, tüm meme kanseri riski ile karşılaştırıldığında düşüktür. (Bkz. grafik-2).

KOK kullanıcılarında meme kanseri için en önemli risk faktörü kadının KOK'u bırakma yaşıdır; bırakma yaşı daha büyük kadınlarda, daha fazla meme kanseri tanısı konmaktadır. Kullanım süresi daha az önemlidir ve aşırı risk KOK kullanmayı bıraktıktan sonra 10 yıl boyunca kaybolur, öyle ki 10 yıl boyunca da aşırı görülmez.

Meme kanseri riskindeki olası artış KOK kullanan kadınlara anlatılmalı, KOK'ların diğer kanser riski oluşumlarına (over ve endometriyum kanseri) karşı önemli koruma sağlıyor olması göz önüne alınarak yarar ve risk değerlendirilmelidir.

Grafik-2: Hiç KOK kullanmamış 10.000 kadında teşhis edilen meme kanseri sayısına kıyasla, 5 yıllık kullanım sonunda ve KOK kullanımı bırakıldıktan sonra 10 yıla kadar tanı konulmuş 10.000 kadın başına tahmini kümülatif meme kanseri sayısı



Serviks kanseri

Serviks kanseriyle ilgili en önemli risk faktörü kalıcı HPV enfeksiyonudur. Bazı epidemiyolojik çalışmalar uzun süreli KOK kullanımının bu risk artışını daha da artırabileceğini göstermiş olmakla birlikte, bu bulgunun etki karışımı yapan faktörlere, örn. servikal tarama ve bariyer kontraseptif kullanımı dahil cinsel davranışı ne ölçüde atfedilebileceği tartışmalı bir konudur.

Karaciğer kanseri

Seyrek olguda benign ve daha seyrek olguda malign olmak üzere izole olgularda yaşamı tehdit eden intraabdominal kanamaya neden olan karaciğer tümörler LEVERETTE'de bulunanlar gibi hormonal maddelerin kullanımından sonra gözlenmiştir. Üst abdomende şiddetli şikayetler, karaciğer büyümesi veya intraabdominal kanama belirtileri meydana gelirse, ayırıcı tanı karaciğer tümörünü de içermelidir.

Maligniteler hayatı tehdit edebilir ya da ölümcül seyredebilir.

Diğer durumlar

LEVERETTE kullanımı sırasında birtakım kronik hastalıkların zaman zaman kötüleşmesi olasılığı göz ardı edilemez.

Bilinen hiperlipidemiler

Hipertrigliseridemi varlığı ya da aile öyküsü KOK kullanımı sırasında pankreatit bakımından risk artışı olabilir.

Hiperlipidemisi olan kadınlar arteriyel hastalık bakımından artmış risk altındadır (bkz. bölüm 4.4 'ATE Risk faktörleri'). Bununla birlikte, KOK kullanan kadınlarda rutin tarama yapılması uygun değildir.

Kan basıncı

Hipertansiyon inme ve miyokard enfarktüsüyle ilgili bir risk faktörüdür (bkz. Bölüm 4.4 ‘Arteriyel tromboembolizm (ATE) riski’). KOK östrojen/progesteron kombinasyonları kullanan birçok kadında kan basıncında hafif artış bildirilmiş olmasına karşın, klinik açıdan anlamlı artış nadiren gözlenmektedir. Bununla birlikte, KOK kullanımı sırasında kalıcı hipertansiyon gelişmesi halinde, antihipertansif tedavi komplike olmayan hastalar için 160/100 mm Hg düzeyinde, hedef organ hasarı, tanı almış kardiyovasküler hastalık, diyabet ya da kardiyovasküler risk faktörlerinde artış olanlarda ise 140/90 mm Hg düzeyinde başlatılmalıdır. KOK kullanımına devam edilip edilmemesi konusu daha düşük kan basıncı düzeylerinde kararlaştırılmalıdır ve alternatif kontrasepsiyon tavsiye edilmelidir.

Gebelikle veya önceki KOK kullanımı ile kötüleşen durumlar:

Aşağıdaki koşulların hem gebelikte hem de bir KOK kullanımı ile bozulduğu bildirilmiştir. Aşağıdakilerin herhangi birinin kullanım sırasında meydana gelmesi halinde, LEVERETTE’nin bırakılması değerlendirilmelidir.

- Kolestaz ile ilişkili sarılık ve/veya kaşıntı
- KOK’lar safra kesesi taşı oluşumu riskini artırabilir veya mevcut hastalığı kötüleştirebilir.
- Sistemik lupus eritematozus;
- Herpes gestasyones
- Otoklerozza bağlı işitme kaybı;
- Orak hücre anemisi
- Renal disfonksiyon;
- Hereditör anjiyoödem
- Gebelik sırasında veya önceki KOK kullanımı sırasında kadının kötüleşme yaşadığı herhangi bir diğer durum.

Anjiyoödem

Ekzojen östrojenler, hereditör ve kazanılmış anjiyoödem semptomlarını uyarabilir veya şiddetlendirebilir.

Karaciğer fonksiyonlarında bozulma

Karaciğer fonksiyonlarının akut veya kronik bozulmaları, karaciğer fonksiyon testlerinin normale dönmesine kadar KOK kullanımının kesilmesini gerektirebilir. İlk kez gebelikte ya da daha önce seks steroidlerinin kullanımı sırasında oluşmuş olan kolestatik sarılığın tekrarlaması KOK kullanımının sonlandırılmasını gerektirir.

Diyabet (Vasküler tutulum olmayan)

Vasküler hastalığı olmayan, insüline bağlı kullanan diyabetik hastalar KOK kullanabilir. Ancak tüm diyabetiklerin arteriyel hastalık bakımından artmış risk altında olduğu unutulmamalı ve KOK reçete edilirken bu durum dikkate alınmalıdır. Mevcut vasküler hastalığı olan diyabetiklerin KOK kullanması kontrendikedir (bkz. bölüm ‘4.3 Kontrendikasyonlar’)

KOK’lar periferik insülin direnci ve glukoz toleransı üzerinde etkili olabiliyorsa da, düşük dozlu (<0,05 mg etinilestradiol) KOK kullanan bir diyabetik hastada tedavi rejiminde değişiklikler yapma gerekliliğini gösteren bir kanıt yoktur. Ancak, KOK kullanan diyabetik kadınlar dikkatle gözlenmelidir.

Psikiyatrik bozukluklar

Depresif ruh hali ve depresyon, hormonal kontraseptif kullanımının iyi bilinen istenmeyen etkilerindedir (Bkz. Bölüm 4.8).

Depresyon ciddi olabilir ve intihara eğilimli davranışlar ile intihar için iyi bilinen risk faktörüdür. Kadınların, tedaviye başladıktan kısa bir süre sonra da dahil olmak üzere duygudurum değişiklikleri ve depresif semptomlar göstermeleri durumunda doktorlarına başvurmaları önerilmelidir.

Kloazma

Kloazma, özellikle kloazma gravidarum öyküsü olan kadınlarda bazen gelişebilir. Kloazmaya eğilimi olan kadınlar KOK kullandıkları sürece güneşe veya ultraviyole ışınlarına maruz kalmaktan kaçınılmalıdır.

Menstrual değişiklikler

Menstrual akışın azalması: Bu durum olağan dışı değildir ve bazı hastalarda olması beklenir. Elbette önceden şiddetli periyod geçirenlerde bu durum yararlı olabilir.

Menstruasyon atlaması: Bazen çekilme kanaması hiç olmaz. Drajeler doğru olarak alındıysa hamilelik muhtemel değildir. Çekilme kanamasında aksama drajeye ara verilen dönemde gerçekleşirse, gebelik olasılığı diğer pakete başlanmadan önce ortadan kaldırılmalıdır.

Intermenstrual kanama: Düzensiz kanama (lekelenme veya ara kanama) özellikle kullanımın ilk aylarında ortaya çıkabilir. Bu nedenle, düzensiz kanamaların oluşumu ancak yaklaşık üç döngü süren adaptasyon döneminden sonra önem kazanmaktadır. Önceden düzenli olan döngüler sonrasında kanama düzensizlikleri ortaya çıktığı veya var olan düzensizlikler devam ettiği takdirde, hormonal olmayan nedenler değerlendirilmeli ve malignite veya gebeliğin dışlanması için uygun tanı amaçlı yöntemler kullanılmalıdır. Buna kürtaj da dahildir.

Bazı kadınlarda oral kontraseptifler kesildikten sonra amenore veya oligomenore (özellikle önceden bu tip sorunları olanlarda) gelişebilir. Kadınlar bu olasılık konusunda bilgilendirilmelidir.

Azalmış etkinlik

KOK'ların etkinliği draje alımı unutulduğunda, kusma veya diyare olması halinde (ya da eş zamanlı ilaç tedavilerinde) azalabilir.

Laktoz:

Her bir tablet 84,32 mg laktoz monohidrat içerir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glukoz galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

• Etkileşimler

Enzim indükleyiciler

Mikromozal enzimleri indükleyen ilaçlar (özellikle sitokrom P450 3A4) ile arasındaki etkileşimler seks hormonu klirensinde artışa neden olabilir, bu durum da kırılma kanamalarına ve/veya kontraseptif başarısızlığa yol açabilirler.

Birkaç günlük tedavinin ardından enzim induksiyonu gözlemlenebilir. En fazla enzim induksiyonu genellikle birkaç hafta içinde görülür. Enzim induksiyonu, ilaç tedavisinin kesilmesinin ardından 4 hafta kadar sürebilir.

Bu ilaçlardan herhangi biriyle kısa süreli tedavi alan kadınların geçici olarak KOK'a ilave olarak bir bariyer yöntemi kullanmaları veya diğer bir kontrasepsiyon yöntemi seçmeleri gerekmektedir. Bariyer yöntemi, eşzamanlı ilaç tedavisi ve bunu takip eden 28 gün süresince kullanılmalıdır. Bariyer yönteminin kullanıldığı dönem bir paketin içeriğini geçecek olursa, draje alınmayan herhangi bir ara verilmeksizin sonraki kutuya başlanmalıdır. Bu durumda, ikinci kutunun sonuna kadar geri çekilme kanaması beklenmemelidir. Hastada ikinci kutunun bitiminden sonraki draje kullanılmayan aralıkta geri çekilme kanaması olmadığı takdirde, sıradaki kutuya devam edilmeden önce gebelik olasılığı dışlanmalıdır.

Hepatik enzim uyarıcılarla indükleyicilerle uzun süreli tedavi gören kadınlarda farklı bir kontrasepsiyon yöntemi kullanılmalıdır.

Aşağıdakilerin KOK'lar ile klinik olarak önemli etkileşimler gösterdiği görülmüştür:

Antiretroviral ajanlar

- Ritonavir
- Nelfinavir
- Nevirapin

Not: Seks hormonlarının plazma konsantrasyonunu arttıracak başka antiretroviral ajanlar da vardır.

Antikonvülzanlar

- Barbitüratlar (fenobarbital dahil)
- Primidon
- Fenitoin
- Karbamazepin
- Okskarbazepin
- Topiramet

Antibiyotikler/antifungaller

- Griseofulvin
- Rifampisin

Bitkisel ilaçlar

- Sarı kantaron otu (*Hypericum perforatum*)

KOK klirensini artıran maddeler (enzimlerin uyarılmasıyla KOK etkililiğinin azalması), örn.: Fenitoin, barbitüratlar, primidon, karbamazepin, rifampisin ve muhtemelen okskarbazepin, topiramet, felbamat, griseofulvin ve sarı kantaron (*St John's wort*) içeren ürünler.

KOK klirensi üzerine değişken etkilere sahip maddeler; örn;

KOK ile birlikte uygulandığında birçok HIV/HCV proteaz inhibitörü ve nükleozid olmayan ters transkriptaz inhibitörleri plazma östrojen veya progesteron konsantrasyonlarını azaltabilmekte ya da artırabilmektedir. Bu değişiklikler bazı olgularda klinik açıdan anlamlı olabilir.

KOK klirensini azaltan maddeler (enzim inhibitörleri):

Azol antifungaller (ör. itrakonazol, vorikonazol, flukonazol), verapamil, makrolidler (ör. klaritromisin, eritromisin), diltiazem ve greyfurt suyu gibi kuvvetli ve orta düzeyde

CYP3A4 inhibitörleri östrojen veya progesteron veya her ikisinin de plazma konsantrasyonunu artırabilir.

60 - 120 mg/gün etorikoksib dozlarının 0,035 mg etinilestradiol içeren KHK ile eş zamanlı olarak alındığı takdirde etinilestradiolün plazma konsantrasyonlarını sırasıyla 1,4 - 1,6 kat arttırdığı görülmüştür.

KOK'ların diğer tıbbi ürünler üzerine etkisi

KOK'lar diğer bazı ilaçların metabolizmasını etkileyebilir. Bunun sonucu olarak, plazma ve doku konsantrasyonları artabilmekte (örn. tizanidin, teofilin, siklosporin) veya azalabilmektedir (örn. lamotrijin).

In vitro etinilestradiol hem CYP2C19, CYP1A1 ve CYP1A2'nin geri döndürülebilir inhibitörü, hem de CYP3A4/5, CYP2C8, ve CYP2J2'nin mekanizma temelli inhibitörüdür. Klinik çalışmalarda etinilestradiol içeren hormonal kontraseptifin uygulanması CYP3A4 substratlarının (ör. midazolam) plazma konsantrasyonlarında herhangi bir artışa yol açmaz ya da sadece zayıf bir artışa yol açarken, CYP1A2 substratlarının plazma konsantrasyonları hafif (ör. teofilin) veya orta düzeyde (ör. melatonin ve tizanidin) artabilmektedir.

Not: Olası etkileşimlerin tanımlanması için eşzamanlı ilaçların reçeteleme bilgilerine bakılmalıdır.

Farmakodinamik etkileşimler

Hepatit C virüs enfeksiyonu (HCV) için ombitasvir/paritabrevir/ritonavir ve ribavirin ile beraber ya da olmadan dasabuvir içeren tıbbi ürünleri ile tedavi edilen hastalarla yapılan klinik çalışmalar sırasında, kombine hormonal kontraseptif (KOK) gibi etinilestradiol içeren ilaçlar kullanan kadınlarda normal üst limitin (ULN) 5 katı kadara yüksek transaminaz (ALT) artışları anlamlı derecede daha sık görülmektedir. Glekaprevir/pibrentasvir ve sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir içeren HCV anti-viral tıbbi ürünleriyle de ALT artışı gözlenmiştir. (Bkz. Bölüm 4.3).

Bu nedenle, LEVERETTE kullanıcıları, bu kombinasyon ilaç rejimiyle tedaviye başlamadan önce alternatif bir kontrasepsiyon yöntemine (örneğin yalnız progestagen içeren kontrasepsiyon veya hormonal olmayan yöntemler) geçmelidir. Bu kombinasyon ilaç rejimi ile tedavinin tamamlanmasından 2 hafta sonra LEVERETTE yeniden başlatılabilir.

Laboratuvar testleri

Oral kontraseptif kullanımı karaciğer, tiroid, adrenal ve renal fonksiyonlara ilişkin biyokimyasal parametreleri, kortikosteroid bağlayıcı globulin ve lipid/lipoprotein fraksiyonu gibi taşıyıcı protein plazma düzeyleri, karbonhidrat metabolizması parametreleri ve pıhtılaşma ile fibrinoliz parametreleri gibi bazı laboratuvar testlerinin bulgularını etkileyebilir. Dolayısıyla, laboratuvar personeli laboratuvar testleri talep edildiğinde oral kontraseptif kullanımı konusunda bilgilendirilmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon: LEVERETTE yalnızca menarştan sonra endikedir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:

Gebelik kategorisi: X'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon):

LEVERETTE doğum kontrolü amacıyla kullanılmaktadır. Kullanıldığı sürece fertilitiyi engeller.

Gebelik dönemi:

LEVERETTE'nin gebelikte kullanımı kontrendikedir. LEVERETTE kullanımı sırasında gebelik meydana gelmesi durumunda kullanım durdurulmalıdır. Ancak, yaygın epidemiyolojik çalışmalar ne gebeliğinden önce KOK kullanmış olan kadınların çocuklarında doğumsal kusur riskinde herhangi bir artışı ne de erken gebeliği süresince yanlışlıkla KOK kullanıldığında oluşan bir teratojenik etkiyi göstermemiştir.

LEVERETTE kullanımına yeniden başlarken postpartum dönem sırasında artan VTE riski dikkate alınmalıdır (bkz. bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli ve bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Laktasyon dönemi:

Kombine oral kontraseptiflerin kullanımı süt miktarında azalmaya ve sütün bileşiminde değişikliğe yol açabileceğinden dolayı laktasyon etkilenebilir. Bu yüzden emziren anne bebeğini süttten kesinceye kadar KOK kullanımı genellikle önerilmemelidir. Kontraseptif steroidler ve metabolitleri küçük miktarlarda süte geçebilir.

Üreme yeteneği/Fertilite:

LEVERETTE, bir oral kontraseptiftir. Kullanıldığı sürece fertilitiyi engeller.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanma becerileri üzerinde etkisi ile ilgili herhangi bir çalışma yapılmamıştır. KOK kullanımının araç ve makine kullanma becerileri üzerinde herhangi bir etkisi gözlenmemiştir.

4.8. İstenmeyen etkiler

LEVERETTE ile en yaygın olarak bildirilen advers reaksiyonlar mide bulantısı, abdominal ağrı, kilo artışı, baş ağrısı, depresif ruh hali, duygu durum bozukluğu, meme ağrısı, meme hassasiyettir. Kullanıcıların $\geq 1\%$ 'inde meydana gelir.

Ciddi advers reaksiyonlar ATE ve VTE'dir.

Advers reaksiyonlar, aşağıda sistem-organ sınıfı (MedDRA) ve sıklık derecesine göre listelenmektedir. Sıklık dereceleri şu şekilde tanımlanmaktadır; çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$), çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Etinilestradiol/levonorgestrel kullanımı sırasında aşağıdaki advers etkiler bildirilmiştir:

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Seyrek: Aşırı duyarlılık

Metabolizma ve beslenme bozuklukları

Yaygın olmayan: Sıvı tutulumu

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın: Depresif duygu durumu, duygu durum değışiklikleri

Yaygın olmayan: Libido azalması

Seyrek: Libido artışı

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı

Yaygın olmayan: Migren

Göz hastalıkları

Seyrek: Kontakt lense toleranssızlık

Vasküler hastalıkları

Seyrek: Venöz tromboembolik bozukluklar*, arteryel tromboembolik bozukluklar*

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Bulantı, karın ağrısı

Yaygın olmayan: Kusma, diyare

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Döküntü, ürtiker

Seyrek: Eritema nodozum, eritema multiforme

Araştırmalar

Yaygın: Kiloda artış

Seyrek: Kiloda azalma

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Yaygın: Meme ağrısı, meme hassasiyeti

Yaygın olmayan: Memede hipertrofi

Seyrek: Vajinal akıntı, memede akıntı

* -Bir grup KOK'u kapsayan epidemiyolojik çalışmalardan gelen tahmini sıklık.

- 'Venöz ve arteriyel tromboembolik olaylar' aşağıda belirtilen tıbbi kayıtları özetler:
Periferik derin venöz oklüzyonu, tromboz ve embolizm/Pulmoner vasküler oklüzyon, tromboz, embolizm ve enfarktüs/Miyokard enfarktüsü/Serebral enfarktüs ve hemorajik olarak belirtilmeyen inme

Pazarlama sonrası raporlanan advers olaylar

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Hereditör anjiyoödem şiddetlenmesi

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Hipertrigliseridemi

Sinir sistemi hastalıkları

Korenin şiddetlenmesi

Gastrointestinal hastalıklar

Crohn hastalığı, ülseratif kolit

Hepato-bilier hastalıklar

Karaciğer fonksiyon bozuklukları

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Kloazma

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Menstrual kanamada azalma, lekelenme, ani kanama ve atlanan çekilme kanaması, ilaç sonrası amenore

Seçilmiş advers reaksiyonların tanımı

KOK kullanan kadınlarda miyokard infarktüsü, inme, geçici iskemik ataklar, venöz tromboz ve pulmoner emboli dahil olmak üzere arteriyel ve venöz trombotik ve tromboembolik olaylar riskinde artış gözlenmiştir, bölüm 4.4'te daha ayrıntılı olarak tartışılmaktadır.

KOK kullanan kadınlarda, bölüm 4.4 "Özel kullanım uyarıları ve önlemleri" başlığı altında açıklanan aşağıdaki ciddi advers olaylar bildirilmiştir:

- Venöz tromboembolik bozukluklar
- Arteriyel tromboembolik bozukluklar
- İnme (ör. geçici iskemik atak, iskemik inme, hemorajik inme)
- Hipertansiyon
- Karaciğer tümörleri (benign ve malign)
- Ekzojen östrojenler herediter ve kazanılmış anjiyoödem semptomlarını uyarabilir veya şiddetlendirebilir.

KOK kullanıcılarında meme kanseri tanısının sıklığı çok hafif bir artış göstermiştir. Meme kanseri 40 yaş altı kadınlarda seyrek görüldüğünden, rakamdaki artış genel meme kanseri riskiyle kıyaslandığında düşüktür. KOK kullanımı ile nedensel ilişkisi bilinmemektedir. Daha fazla bilgi için bkz. bölüm "4.3 Kontrendikasyonlar" ve "4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri".

Gebelik veya önceden KOK kullanımıyla kötüleştiği bildirilen koşullar:

Kolestazla ilgili sarılık ve/veya kaşıntı; safra taşı oluşumu; sistemik lupus eritematozus; herpes gestasyonis; otoskleroza bağlı duyma kaybı; orak hücreli anemi; renal fonksiyon bozukluğu; herediter anjiyoödem; porfiri; serviks kanseri.

KOK kullanan kadınlarda, glukoz toleransında değişiklik veya periferik insülin direnci üzerinde etki bildirilmiştir (bkz. bölüm "4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri").

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Doz aşımına bağlı bildirilen ciddi yan etki yoktur. Görülebilecek belirtiler, bulantı, kusma ve kadınlarda çekilme kanamasıdır. Çekilme kanaması, ilacı yanlışlıkla almaları halinde kız çocuklarında menarştan önce bile görülebilir. Antidotu yoktur ve tedavisi semptomatik olmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Seks hormonları ve genital sistem modülatörleri, progestojenler ve östrojenler, fiks kombinasyonlar

ATC kodu: G03AA07

Kombine oral kontraseptiflerin etkisi, başlıca ovülasyon inhibisyonu ve servikal salgılamadaki değişiklikler gibi faktörlerin etkileşimine dayanmaktadır.

LEVERETTE luteinizan hormonun siklus ortasındaki artışını baskılayarak ovülasyonu inhibe etmek, servikal mukusu koyulaştırıp spermelere karşı bir bariyer oluşturmak ve endometriumun implantasyona yanıtız kalmasını sağlamak suretiyle etki gösteren bir östrojen-progesteron kombinasyonudur.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler

Levonorgestrel

Emilim:

Levonorgestrel, hızla ve tamamen absorbe edilir. LEVERETTE alındıktan yalnızca bir saat sonra serumda yaklaşık 3 ng/ml olan maksimum etkin madde düzeylerine ulaşılır. Ardından, serum konsantrasyonları yarılanma ömrü yaklaşık 0,5 saat ve 20 saat olarak 2 aşamada düşer. Plazmadan metabolik klirens hızı yaklaşık 1,5 ml/dk./kg'dır.

Dağılım:

Levonorgestrel serum albuminine ve SHBG'ye bağlıdır. İlgili toplam konsantrasyonun yalnızca %1,5'i bağlı olmayan formda bulunur, yaklaşık %65 ise SHBG'ye bağlıdır. İlgili oranlar (serbest, albümine bağlı, SHBG'ye bağlı), SHBG konsantrasyonuna bağlıdır.

Etinilestradiol ile indüksiyonuna bağlı olarak SHBG artışından sonra, SHBG'ye bağlanan kısım artarken, serbest kısım ve albümine bağlanan kısım azalır.

Biyotransformasyon:

Levonorgestrel büyük ölçüde metabolize olur. Plazmadaki ana metabolitler konjüge ve konjüge olmayan 3 α , 5 β -tetrahidrolevonorgestrelin formlarıdır. *In vitro* ve *in vivo* çalışmalara göre CYP3A4, levonorgestrel metabolizmasına dahil olan ana enzimdir.

Plazmadan klerens hızı yaklaşık 1.3 – 1.6 ml/dak./kg'dır.

Eliminasyon:

Levonorgestrel değişmemiş formda değil, yaklaşık bir günlük yarılanma ömrü olan metabolitler formunda, böbrek ve safra üzerinden neredeyse eşit oranlarda elimine edilir.

Maternal dozun yaklaşık %0,1'i anne sütü aracılığıyla bebeğe geçebilir.

Doğrusallık / doğrusal olmayan durum:

Tekrarlanan günlük uygulama sonrası, levonorgestrel yaklaşık 2 faktör oranında birikir. Kararlı duruma, tedavi siklusunun ikinci yarısında erişilir.

Levonorgestrelin farmakokinetikleri, plazmadaki SHBG konsantrasyonuna bağlıdır. LEVERETTE tedavisi sırasında SHBG düzeylerindeki (yaklaşık 1,7 kat) artış, spesifik bağlanma kapasitesinde eş zamanlı artışa ve dolayısıyla levonorgestrel serum düzeylerinde artışa yol açar.

LEVERETTE tedavisiyle, SHBG seviyelerindeki bir artış spesifik bağlanma kapasitesindeki eşzamanlı bir artışı, dolayısıyla levonorgestrel serum seviyelerindeki bir artışı etkiler.

Levonorgestrel serum seviyeleri, SHBG indüksiyonunun sona ermiş olması nedeniyle 1 – 3 kullanım döngüsünden sonra daha fazla değişmez. Tek uygulamaya kıyasla, kararlı durum koşullarında 3-4 kat daha yüksek levonorgestrel serum seviyelerine ulaşılır.

Levonorgestrelin mutlak biyoyararlanımı neredeyse %100'e ulaşır.

Etinilestradiol

Emilim:

Oral yolla uygulanan etinilestradiol hızla ve tamamen absorbe edilir. LEVERETTE alındıktan 1 - 2 saat sonra yaklaşık 100 pg/ml'lik maksimum plazma düzeylerine ulaşılır. Ardından, etkin madde konsantrasyonu yarılanma ömrü yaklaşık 1 - 2 saat ve yaklaşık 20 saat olarak belirlenen 2 aşamada düşer. Teknik nedenlerle, bu veriler yalnızca yüksek dozlarda hesaplanabilmektedir.

Etinilestradiolün mutlak biyoyararlanımı bireyler arasında büyük oranda değişiklik gösterir. Oral uygulamadan sonra dozun yaklaşık %40 – 60'ına karşılık gelir.

Dağılım:

Etinilestradiolün sanal dağılım hacmi yaklaşık 5 l/kg ve plazmadan metabolik klirens hızı yaklaşık 5 ml/dk./kg olarak belirlenmiştir. Etinilestradiol, serum albümine spesifik olmayan şekilde %98 oranında bağlanır.

Biyotransformasyon:

Etinilestradiolün emilim aşamasında ve ilk karaciğer geçişi sırasında dahi metabolize olması, oral biyoyararlanımın azalmasına ve bireysel değişkenlik göstermesine yol açar.

Diğer ilaçlar, etinilestradiolün sistemik yararlanımı üzerinde negatif veya pozitif etki yaratabilir. C vitamini ile etkileşimi yoktur. Sürekli kullanılan etinilestradiol, CBG ve SHBG'nin hepatik sentezini indüklerken, SHBG indüksiyonunun kapsamı eş zamanlı uygulanan progesteronun tipine ve dozuna bağlıdır.

Eliminasyon:

Etinilestradiol değişmemiş formda değil, yaklaşık bir günlük yarılanma ömrü olan metabolitler formunda elimine edilir. Atılım oranı 40 (idrar) : 60 (safra) olarak tespit edilmiştir.

Emzirmenin tamamen yerleşik bir uygulama haline geldiği kadınlarda, maternal dozun yaklaşık %0,02'si anne sütü aracılığıyla bebeğe geçebilir.

Doğrusallık / doğrusal olmayan durum:

Plazmadan terminal eliminasyon aşamasının yarılanma ömrü nedeniyle, yaklaşık 5 – 6 günlük uygulamadan sonra %30 - %40 daha yüksek plazma madde düzeyiyle karakterize olan kararlı duruma erişilir.

Etinilestradiol, absorpsiyon evresinde ve ilk karaciğer geçişi sırasında dahi metabolize olur azalan ve bireyden bireye değişen oral biyoyararlanıma yol açar.

Etinilestradiolün mutlak biyoyararlanımında bireyler arası değişkenliği önemli ölçüdedir. Oral alımdan sonra, dozun yaklaşık %40 ila %60'ına karşılık gelir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksosite, karsinojenik potansiyel ve üreme toksisitesi üzerine yapılan geleneksel çalışmalara dayanan prelinik veriler, insanda özel bir risk olduğunu göstermemiştir. Ancak, yine de, seksüel steroidlerin hormona bağlı dokuların ve tümörlerin büyümesini uyarabileceği akıldan çıkarılmamalıdır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz monohidrat (sığır sütünden elde edilen şeker)

Povidon K-30

Krospovidon

Magnezyum stearat

Polivinil alkol

Macrogol

Talk

Titanyum dioksit

Demir oksit sarısı

6.2. Geçimsizlikler

Herhangi bir geçimsizlik yoktur.

6.3. Raf ömrü

36 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altında oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

21 adet film kaplı tablet içeren PVC/PVDC/Alu blisterde.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürün ya da atık materyaller, “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliğine” uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Exeltis İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Kültür Mah. Nispetiye Cad. No: 56, Akmerkez
B Blok Kat: 6 D: 574 Etiler, Beşiktaş / İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2016/481

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 05.06.2016

Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ