

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Levonille 0,10 mg/0,02 mg

filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Ružové tablety (aktívne tablety):

Každá filmom obalená tableta obsahuje 0,10 mg levonorgestrelu a 0,02 mg etinylestradiolu.

Pomocné látky so známym účinkom

Každá tableta obsahuje 89,38 mg laktózy a sóju.

Filmový obal tablety obsahuje hliníkový lak červene Allura (E129), hliníkový lak indigokarmínu (E132) a sójový lecitín.

Biele tablety (placebo tablety):

Tablety neobsahujú liečivá.

Pomocné látky so známym účinkom

Každá tableta obsahuje 89,50 mg laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Aktívne tablety sú ružové, okrúhle s priemerom 5,7 mm.

Placebo tablety sú biele, okrúhle s priemerom 5,7 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Perorálna antikoncepcia

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Ako užívať Levonille

Tablety sa musia užívať každý deň v približne rovnakom čase, v poradí naznačenom na blistrovom balení, podľa potreby sa zapíjajú malým množstvom tekutiny. Tablety sa užívajú nepretržite. Počas 28 po sebe nasledujúcich dní sa užíva jedna tableta denne. Užívanie tabliet z ďalšieho balenia začína nasledujúci deň po užití poslednej tablety z predchádzajúceho balenia. Krvácanie z vysadenia sa zvyčajne objaví na 2. až 3. deň po začatí užívania placebo tabliet a nemusí skončiť pred začatím užívania ďalšieho balenia.

Ako začať užívať Levonille

- Bez predchádzajúceho užívania hormonálnej antikoncepcie (v predchádzajúcom mesiaci)
Užívanie tabliet musí začať v prvý deň prirodzeného cyklu ženy (t.j. v prvý deň jej menštruačného krvácania). Začiatok užívania 2 - 5 deň je povolený, ale odporúča sa počas prvého cyklu použiť počas prvých 7 dní užívania tabliet navyše bariérovú metódu antikoncepcie.
- Prechod z inej kombinovanej hormonálnej antikoncepcie (kombinovaná perorálna antikoncepcia (combined oral contraceptive, COC), vaginálny krúžok alebo transdermálna náplast')
Žena má prednostne začať užívať Levonille deň po užití poslednej aktívnej tablety (poslednej tablety obsahujúcej liečivo) jej predošlej COC ale najneskôr v deň, ktorý nasleduje po zvyčajnom intervale bez užívania tabliet alebo intervale užívania placebo tabliet jej predchádzajúcej antikoncepcie (COC). Ak sa predtým používal antikoncepčný vaginálny krúžok alebo transdermálna náplast', žena má začať užívať Levonille najlepšie v deň odstránenia, ale najneskôr v deň plánovanej ďalšej aplikácie.
- Prechod z metódy používajúcej len gestagén (minitableta, injekcia, implantát obsahujúce len gestagén) alebo z vnútromaternicového systému uvoľňujúceho len gestagén (intrauterine system, IUS)
Z minitablety obsahujúcej len gestagén môže žena prejsť kedykoľvek (z implantátu alebo IUS v deň jeho vyňatia, z injekcie v deň, kedy by sa mala aplikovať ďalšia injekcia), ale v každom z týchto prípadov ju treba poučiť, aby počas prvých 7 dní užívania tabliet použila navyše bariérovú metódu.
- Užívanie po potrate v prvom trimestri
Žena môže začať užívať liek okamžite. V tomto prípade nemusí používať ďalšie antikoncepčné opatrenia.
- Užívanie po pôrode alebo po potrate v druhom trimestri

Dojčiace ženy, pozri časť 4.6. Gravidita a laktácia

Žene treba odporučiť, aby začala užívať liek medzi 21. až 28. dňom po pôrode alebo po potrate v druhom trimestri. Keď začne užívať liek neskôr, musí byť poučená, aby počas prvých 7 dní užívania tabliet použila navyše 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.

Postup pri vynechaní tablety

Posledných 7 tabliet z blistrového balenia sú placebo tablety. Preto vynechanie užitia týchto tabliet nebude mať žiaden vplyv na účinok Levonille. Majú sa však zlikvidovať, aby sa zabránilo neúmyselnému predĺženiu fázy užívania placebo tabliet.

Nasledovné odporúčania sa vzťahujú len na vynechané aktívne tablety (prvých 21 tabliet z blistrového balenia):

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

Ak sa užitie ktorejkoľvek tablety oneskorí o **viac ako 12 hodín**, antikoncepčná ochrana môže byť znížená. Postup pri vynechaní tabliet sa môže riadiť podľa nasledovných dvoch základných pravidiel:

1. Užívanie tabliet sa nesmie nikdy prerušiť na dobu dlhšiu ako 7 dní.
2. Na dosiahnutie zodpovedajúcej supresie osi hypotalamus-hypofýza-ováriá sa vyžaduje nepretržité sedemdnové užívanie tabliet.

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

Deň 1-7

Žena 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. Okrem toho je potrebné používať v nasledujúcich siedmich dňoch bariérovú metódu antikoncepcie, ako je napr. kondóm. Ak došlo v predchádzajúcich siedmich dňoch k pohlavnému styku, je potrebné zvážiť možnosť gravidity. Čím viac tabliet sa vynechalo a čím viac sa vynechanie užitia blíži k fáze užívania placebo tabliet, tým vyššie je riziko gravidity.

Deň 8-14

Žena 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 siedmich dní pred prvou vynechanou tabletou správne, ďalšie antikoncepčné opatrenia nie sú potrebné. Ak však to tak nie je alebo vynechala viac ako jednu tabletu, má sa jej odporučiť použitie ďalšieho opatrenia počas siedmich dní.

Deň 15-21

Vzhľadom na nadchádzajúcu fázu užívania placebo tabliet je nebezpečenstvo zníženia spoľahlivosti antikoncepcie bezprostredné.

Aj tak však možno upravením schémy užívania tabliet predísť zníženiu antikoncepčnej ochrany. Pri dodržaní niektorého z dvoch nasledovných možných postupov, nie je potrebné používať ďalšie antikoncepčné opatrenia za predpokladu, že počas siedmich dní pred vynechaním prvej tablety žena užila všetky tablety správne. Ak to tak nie je, žene by sa malo odporučiť zvoliť prvú z nasledovných dvoch možností a použiť navyše ďalšie antikoncepčné opatrenia počas nasledujúcich siedmich dní.

1. Žena má užiť poslednú vynechanú tabletu okamžite 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 placebo tabliet z posledného radu sa musia odstrániť. Okamžite sa musí začať užívanie z nasledujúceho blistrového balenia. Krvácanie z vysadenia sa pravdepodobne nedostaví pred doužívaním všetkých aktívnych tabliet z druhého balenia, ale počas užívania tabliet môže nastať špinenie alebo medzimenštruačné krvácanie.
2. Žene možno tiež poradiť, aby prerušila užívanie aktívnych tabliet zo súčasne používaného blistrového balenia. Potom má užívať placebo tablety z posledného radu počas 7 dní vrátane dní, kedy tablety vynechala a následne pokračovať v užívaní z ďalšieho blistrového balenia.

Ak žena zabudne užiť tablety a následne sa nedostaví krvácanie z vysadenia vo fáze užívania placebo tabliet, má sa zvážiť možnosť gravidity.

Postup v prípade gastrointestinálnych ťažkostí

V prípade závažných gastrointestinálnych ťažkostí nemusí byť vstrebávanie úplné a majú sa použiť ďalšie antikoncepčné opatrenia.

Ak dôjde k vracaniu alebo silnej hnačke do 3 - 4 hodín po užití aktívnej tablety, platia rady týkajúce sa vynechaných tabliet uvedené v časti 4.2 "Postup pri vynechaní tabliet". Ak žena nechce meniť svoju zvyčajnú schému užívania tabliet, musí užiť navyše tabletu (tablety) z ďalšieho blistrového balenia.

V prípade pretrvávajúcich alebo opakujúcich sa gastrointestinálnych ťažkostí je potrebné prijať ďalšie antikoncepčné opatrenia a informovať lekára.

Ako posunúť menštruáciu alebo ako oddialiť menštruáciu

Ak si žena praje oddialiť krvácanie, má pokračovať v užívaní tabliet z ďalšieho blistrového balenia Levonille bez užívania placebo tabliet zo súčasného balenia. Oddať menštruáciu možno až do doužívania aktívnych tabliet z druhého balenia. Počas tohto času sa u ženy môže objaviť medzimenštruálne krvácanie alebo špinenie. Po fáze užívania placebo tabliet sa potom obnoví pravidelné užívanie Levonille.

Ak si žena praje 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 praje. Čím kratší bude tento interval, tým väčšie je riziko, že nedôjde ku krvácaniu z vysadenia, a že počas užívania nasledujúceho balenia sa vyskytne medzimenštruálne krvácanie a špinenie (rovnako ako pri oddialení krvácania).

Osobitné populácie

Pediatrická populácia

Levonille je indikovaná len po menarche.

Staršie osoby

Neaplikovateľné. Levonille nie je indikovaná po menopauze.

Porucha funkcie pečene

Levonille je kontraindikovaná u žien so závažným ochorením pečene. Pozri tiež časť „Kontraindikácie“.

Porucha funkcie obličiek

Levonille sa špecificky neskúmala u pacientiek s poškodením funkcie obličiek. Dostupné údaje nenaznačujú zmenu liečby u tejto populácie pacientiek.

Spôsob podávania

Perorálne použitie

4.3 Kontraindikácie

Kombinovanú hormonálnu antikoncepciu (COC) nemožno užívať v prípade výskytu niektorého z nižšie uvedených stavov. Ak sa niektorý z týchto stavov objaví prvýkrát v priebehu užívania COC, užívanie lieku sa musí okamžite prerušiť.

- Prítomnosť alebo riziko vzniku venózneho tromboembólie (venous thromboembolism, VTE)
 - o Venózna tromboembólia - prítomná VTE (liečená antikoagulanciami) alebo v anamnéze (napr. trombóza hlbokých žíl [deep venous thrombosis, DVT] alebo pľúcna embólia [pulmonary embolism, PE]).
 - o 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.
 - o Závažný chirurgický zákrok s dlhodobou imobilizáciou (pozri časť 4.4).
 - o Vysoké riziko vzniku venózneho tromboembólie z dôvodu prítomnosti viacerých rizikových faktorov (pozri časť 4.4).
- Prítomnosť alebo riziko vzniku arteriálneho tromboembólie (arterial thromboembolism, ATE)
 - o Arteriálna tromboembólia - prítomná arteriálna tromboembólia, arteriálna tromboembólia v anamnéze (napríklad infarkt myokardu) alebo stav, ktorý je jej skorým príznakom (napríklad

angina pectoris).

- o 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]).
- o Známa vrodená alebo získaná predispozícia na vznik arteriálnej tromboembólie, ako napríklad hyperhomocysteinémia a antifosfolipidové protilátky (antikardiolipínové protilátky, lupusové antikoagulancium).
- o Migréna s ložiskovými neurologickými symptómami v anamnéze.
- o 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 cievnyimi symptómami
 - závažná hypertenzia
 - závažná dyslipoproteinémia
- Závažné ochorenie pečene, prítomné alebo v anamnéze, až do návratu pečenejých funkcií na normálne hodnoty;
- Existujúce nádory pečene alebo ich výskyt 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;
- Tehotenstvo alebo podozrenie na tehotenstvo;
- Migréna s fokálnymi neurologickými symptómami;
- Precitlivosť na liečivá, sóju, azofarbivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

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

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Upozornenia

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

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

Riziko vzniku venóznej tromboembólie (VTE)

Epidemiologické štúdie naznačujú súvislosť medzi užívaním COC a zvýšeným rizikom arteriálnych a venóznych trombotických a tromboembolických ochorení, ako je infarkt myokardu, hlboká venózna trombóza, pľúcna embólia a cerebrovaskulárne príhody. Tieto udalosti sa vyskytujú zriedka.

Používanie ktorejkoľvek kombinovanej hormonálnej antikoncepcie (combined hormonal contraceptive, CHC) zvyšuje riziko vzniku venóznej tromboembólie (VTE) v porovnaní s jej nepoužívaním. **Lieky, ktoré obsahujú levonorgestrel, norgestimát alebo noretisterón, sú spojené s najnižším rizikom vzniku VTE. Rozhodnutie používať Levonille sa má urobiť len po konzultácii s danou ženou, aby sa zaručilo, že rozumie riziku výskytu VTE pri používaní Levonille, 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.**

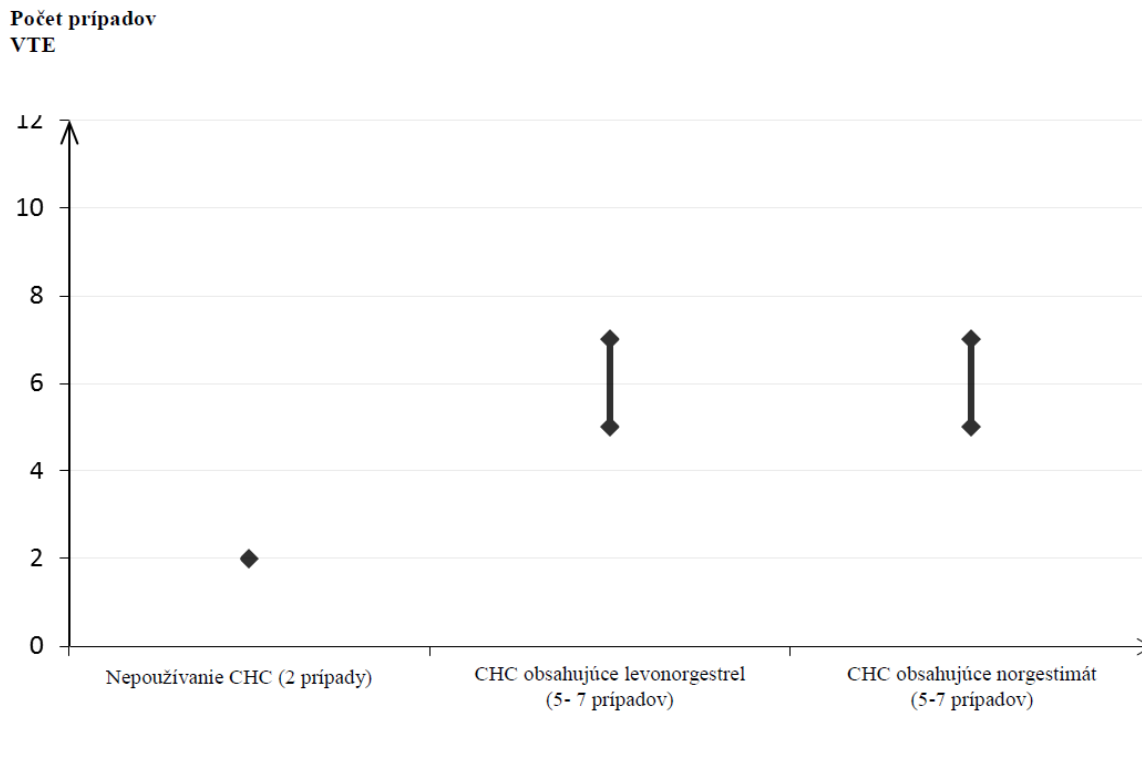
U približne 2 z 10 000 žien, ktoré nepoužívajú CHC a nie sú gravidné, vznikne VTE v priebehu jedného roka. Avšak u každej jednej ženy môže byť toto riziko oveľa vyššie v závislosti od prítomných rizikových faktorov (pozri nižšie).

Odhaduje sa, že VTE sa vyskytne v priebehu jedného roka u približne 6¹ žien z 10 000 žien, ktoré používajú CHC obsahujúcu levonorgestrel.

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

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

Počet prípadov VTE na 10 000 žien v priebehu jedného roka



¹Stredný 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

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

Rizikové faktory vzniku VTE

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

Levonille 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 zvážiť, 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 náplasti/tablety/krúžku (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 Levonille nepreruší včas, má sa zvážiť 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 akejkoľvek CHC poradiť s odborným lekárom
Iné zdravotné stavy spojené s VTE	Rakovina, systémový lupus erythematosus, 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 novej úlohy kŕčových žíl a povrchovej tromboflebitídy pri vzniku alebo progresii venózne trombózy.

Musí sa zvážiť zvýšené riziko vzniku tromboembólie počas gravidity a najmä počas 6-týždňového obdobia šestonedelia (informácie o „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 trombózy 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,
- pocit zvýšeného tepla 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). Levonille 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.

Tabuľka: Rizikové faktory pre vznik 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, dyslipoproteinémia a systémový lupus erythematosus.

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.

Arteriálne tromboembolické príhody môžu byť život ohrozujúce alebo môžu mať fatálne následky.

U žien, ktoré majú kombináciu rizikových faktorov alebo vykazujú vyššiu závažnosť individuálneho rizikového faktora, je potrebné vziať do úvahy možnosť zvýšeného synergického rizika trombózy. Toto zvýšené riziko môže byť väčšie ako jednotlivé kumulatívne riziko faktorov. COC sa nemá predpisovať v prípade negatívneho posúdenia prínosu a rizika (pozri časť 4.3).

Biochemické faktory, ktoré môžu naznačovať dedičnú alebo získanú predispozíciu na venóznou alebo arteriálnu trombózu, zahŕňajú rezistenciu na aktivovaný proteín C (APC), hyperhomocysteinémiu, nedostatok antitrombínu III, nedostatok proteínu C, nedostatok proteínu S, antifosfolipidové protilátky (antikardiolipínové protilátky, lupusové antikoagulancium).

Pri zvažovaní pomeru rizika a prínosu musí lekár vziať do úvahy, že adekvátna liečba stavu môže znížiť súvisiace riziko trombózy a že riziko spojené s tehotenstvom je vyššie ako riziko spojené s nízkymi dávkami COC (<0,05 mg etinylestradiolu).

Nádory

V niektorých epidemiologických štúdiách bolo hlásené zvýšené riziko vzniku rakoviny krčka maternice u dlhodobých užívateľiek COC, doposiaľ však nebolo dostatočne objasnené, nakoľko môže byť toto riziko ovplyvnené sexuálnym správaním a ďalšími faktormi, ako napr. ľudský papilomavírus (human papilloma virus, HPV).

Metaanalýza 54 epidemiologických štúdií ukázala na mierne zvýšené relatívne riziko (RR=1,24) rakoviny prsníka diagnostikovanej u žien počas užívania COC. Zvýšené riziko postupne klesá počas obdobia 10 rokov po ukončení užívania COC. Pretože výskyt rakoviny prsníka je u žien do 40 rokov zriedkavý, zvýšený počet diagnostikovanej rakoviny prsníka u žien, ktoré užívajú alebo užívali COC, je v pomere k celkovému riziku rakoviny prsníka malý. Tieto štúdie nepreukázali príčinnú súvislosť.

Pozorovaná povaha zvýšeného rizika môže byť dôsledkom skoršej diagnózy karcinómu prsníka u užívateľiek COC, biologických účinkov COC alebo kombinácie oboch. Karcinóm prsníka diagnostikovaný u žien, ktoré niekedy užívali COC, je zvyčajne klinicky menej rozvinutý ako karcinóm diagnostikovaný u žien, ktoré COC nikdy neužívali.

V zriedkavých prípadoch sa u žien užívajúcich COC vyskytli benígne a ešte zriedkavejšie malígne nádory pečene. V ojedinelých prípadoch viedli tieto nádory k život ohrozujúcemu intraabdominálnemu krvácaniu.

V prípade výskytu silných bolestí v hornej časti brucha, zväčšenia pečene alebo prejavov intraabdominálneho krvácania u žien užívajúcich COC sa má pri diferenciálnej diagnostike zväžiť nádor pečene.

Iné stavy

Ženy, ktoré majú hypertriglyceridémiu alebo ktoré majú toto ochorenie v rodinnej anamnéze, môžu mať počas užívania COC zvýšené riziko vzniku pankreatitídy.

Aj keď sa u mnohých žien užívajúcich COC zaznamenalo malé zvýšenie krvného tlaku, klinicky významné zvýšenia sú zriedkavé. Iba v takýchto zriedkavých prípadoch je odôvodnené okamžité vysadenie COC. Ak preexistujúca hypertenzia, stále zvýšené hodnoty krvného tlaku alebo výrazne zvýšený krvný tlak počas užívania COC primerane nereagujú na antihypertenznú liečbu, COC sa musí vysadiť. Ak lekár uzná za vhodné, je možné znovu začať užívať COC, ak je možné dosiahnuť normálne hodnoty krvného tlaku antihypertenznou liečbou.

Pri gravidite a užívaní COC sa popisuje výskyt alebo zhoršenie nasledujúcich stavov, ale dôkaz súvislosti s užívaním COC nie je presvedčivý: žltacka a/alebo svrbenie súvisiace s cholestázou, tvorba žľových kameňov, porfýria, systémový lupus erythematosus, hemolyticko-uremický syndróm, Sydenhamova chorea, *herpes gestationis*, strata sluchu spôsobená otosklerózou, depresia.

Exogénne estrogény môžu vyvolať alebo zhoršiť príznaky vrodeného a získaného angioedému.

Prerušenie užívania COC môže byť nevyhnutné pri akútnych alebo chronických poruchách pečenej funkcií až do doby, keď sa hodnoty pečenej funkcií vrátia na normálne hodnoty. Prerušenie užívania COC takisto vyžaduje recidíva cholestatickej žltacky a/alebo svrbenie súvisiace s cholestázou, ktoré sa predtým objavili v tehotenstve alebo počas predchádzajúceho užívania pohlavných hormónov.

Napriek tomu, že COC môžu mať vplyv na periférnu inzulínovú rezistenciu a na glukózovú toleranciu, neexistuje dôkaz, že je u žien s diabetes mellitus, užívajúcich nízke dávky COC (obsahujúcu < 0,05 mg etinylestradiolu), nutné zmeniť terapeutický režim. V každom prípade sa však ženy s diabetes mellitus majú starostlivo sledovať, najmä na začiatku užívania COC.

Počas užívania COC bolo hlásené zhoršenie Crohnovej choroby a ulceróznej kolitídy.

Príležitostne 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 vystavovaniu sa 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.

Informácie o pomocných látkach

Levonille obsahuje sóju.

Levonille obsahuje laktózu. Pacientky so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou, nesmú užívať tento liek.

Levonille obsahuje azofarbivo hliníkový lak červene Allura AC (E129) a indigokarmín (E132), ktoré môžu spôsobiť alergické reakcie.

Lekárske vyšetrenia/konzultácie

Pred začatím užívania alebo opätovným začatím užívania Levonille 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 venózne a arteriálnej trombóze vrátane rizika užívania Levonille 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 v nej uvedené odporúčania. 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 ich nechráni pred infekciami vírusom HIV (AIDS) ani inými ochoreniami prenášanými pohlavným stykom.

Zníženie účinnosti

Účinnosť COC sa môže znížiť v prípadoch ako napr. vynechanie aktívnych tabliet (pozri časť 4.2), gastrointestinálne ťažkosti počas užívania aktívnych tabliet (pozri časť 4.2) alebo súbežné užívanie iných liekov (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 pretrváva alebo sa objaví po období pravidelných cyklov, má sa zvážiť možnosť nehormonálnej príčiny a vykonať 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 užívala podľa pokynov opísaných v časti 4.2, je nepravdepodobné, že je žena gravidná. Ak sa však COC neužívala podľa týchto pokynov pred prvým vynechaným krvácaním z vysadenia alebo ak nedošlo ku krvácaniu z vysadenia dva razy, je potrebné pred ďalším užívaním COC vylúčiť graviditu.

4.5 Liekové a iné interakcie

Poznámka: Na identifikovanie potenciálnych interakcií, sa musia zohľadniť odborné informácie o súbežne užívaných liekoch.

Vplyv ďalších liekov na užívanie Levonille

Interakcie sa môžu vyskytnúť s liekmi, ktoré indukujú mikrozomálne enzýmy, čo môže viesť k zvýšenému klírensu pohlavných hormónov a následne k medzimenštruačnému krvácaniu a/alebo zlyhaniu antikoncepcie.

Manažment liečby

Indukciu enzýmov možno pozorovať už po niekoľkých dňoch liečby. Maximálna indukcia enzýmov sa obvykle pozoruje v priebehu niekoľkých týždňov. Po prerušení liečby liekom môže indukcia enzýmov pretrvávajúť počas približne 4 týždňov.

Krátkodobá liečba

Ženy krátkodobu liečené s liekmi indukujúcimi enzýmy majú prechodne spolu s COC používať bariérovú antikoncepciu alebo iné spôsoby antikoncepcie. Bariérová antikoncepcia sa musí používať počas celého obdobia súbežného užívania lieku a ešte 28 dní po vysadení lieku. Ak súbežné podávanie lieku trvá aj po doužívaní aktívnych tabliet z blistrového balenia COC, placebo tablety sa musia odstrániť a okamžite sa má začať užívanie z ďalšieho balenia COC.

Dlhodobá liečba

Ženám, dlhodobo liečeným liečivami indukujúcimi hepatálne enzýmy sa odporúča iná, spoľahlivá nehormonálna metóda antikoncepcie.

Nasledujúce interakcie boli popísané v literatúre.

Látky zvyšujúce klírens COC (znížená účinnosť COC spôsobená indukciou enzýmov), napr.:

barbituráty, bosentan, karbamazepín, fenytoín, primidón, rifampicín a lieky na HIV ritonavir, nevirapín a efavirenz a pravdepodobne taktiež felbamát, griseofulvín, oxkarbazepín, topiramát a rastlinné prípravky s obsahom ľubovníka bodkovaného (*Hypericum perforatum*).

Látky s premenlivým vplyvom na klírens COC:

Mnoho kombinácií inhibítorov HIV proteáz a nenukleozidových inhibítorov reverznej transkriptázy, vrátane kombinácií s HCV inhibítormi, môže v prípade súbežného podávania s COC zvyšovať alebo znižovať plazmatické koncentrácie estrogénu alebo gestagénov. Celkový účinok týchto zmien môže byť v niektorých prípadoch klinicky významný.

Z tohto dôvodu sa majú vziať do úvahy odborné informácie súbežne podávaných HIV/HCV liekov, aby sa zistili možné interakcie a všetky súvisiace odporúčania. V prípade pochybností má žena užívajúca inhibítory proteáz alebo nenukleozidové inhibítory reverznej transkriptázy používať navyše bariérovú antikoncepciu.

Látky znižujúce klírens COC (inhibítory enzýmov):

Klinický význam možných interakcií s inhibítormi enzýmu zostáva neznámy.

Súbežné podávanie silných a miernych inhibítorov CYP3A4 ako sú azolové antimykotiká (napr. itrakonazol, vorikonazol, flukonazol), verapamil, makrolidy (napr. klaritromycín, erytromycín), diltiazem a grapefruitový džús môže zvýšiť plazmatické koncentrácie estrogénu alebo gestagénu alebo oboje.

V štúdiu s opakovaným podaním kombinácie liečiv drospirenón (3 mg/deň)/etinylestradiol (0,02 mg/deň), pri súbežnom podaní silného enzýmového inhibítora CYP3A4 ketokonazolu po dobu 10 dní sa zvýšilo AUC (0-24h) drospirenónu 2,7 násobne a etinylestradiolu 1,4 násobne.

Bolo preukázané, že etorikoxib v dávke 60 až 120 mg/deň, zvyšuje plazmatické koncentrácie etinylestradiolu 1,4 až 1,6 násobne, v tomto poradí, pri súbežnom podaní s kombinovanou hormonálnou antikoncepciou s obsahom 0,035 mg etinylestradiolu.

Troleandomycín môže zvýšiť riziko intrahepatálnej cholestázy počas súčasného podávania s COC.

Vplyv Levonille na užívanie iných liekov

Perorálna antikoncepcia môže ovplyvniť metabolizmus niektorých iných liečiv.

Teda môže ich koncentrácie v plazme a tkanivách buď zvyšovať (napr. cyklosporín) alebo znižovať (napr. lamotrigín).

In vitro je etinylestradiol reverzibilný inhibítor CYP2C19, CYP1A1 a CYP1A2, ako aj inhibítor založený na mechanizme CYP3A4/5, CYP2C8 a CYP2J2. V klinických štúdiách nevedlo podávanie hormonálnej antikoncepcie obsahujúcej etinylestradiol k žiadnemu zvýšeniu alebo iba k slabému zvýšeniu plazmatických koncentrácií substrátov CYP3A4 (napr. midazolam), zatiaľ čo plazmatické koncentrácie substrátov CYP1A2 môžu stúpať slabo (napr. teofylín) alebo mierne (napr. melatonín a tizanidín).

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 sofosbuvvirom/velpatasvirom/voxilaprevirom sa pozorovalo zvýšenie ALT u žien užívajúcich lieky obsahujúce etinylestradiol, ako sú CHC (pozri časť 4.3).

Preto musia ženy užívajúce Levonille pred začiatkom liečby s týmito liekovými režimami prejsť na alternatívnu metódu antikoncepcie (napr. antikoncepciu obsahujúcu len gestagén alebo na nehormonálne metódy). Užívanie Levonille možno znovu obnoviť 2 týždne po ukončení liečby s týmito liekovými režimami.

Laboratórne vyšetrenia

Užívanie antikoncepčných steroidov môže ovplyvniť výsledky niektorých laboratórných testov, vrátane biochemických parametrov pečeneých, tyreoidálnych, adrenálnych a renálnych funkcií, plazmatických hladín (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.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Levonille nie je indikovaný počas gravidity.

Ak v priebehu užívania Levonille dôjde k otehotneniu, ďalšie užívanie sa musí prerušiť. Avšak rozsiahle epidemiologické štúdie nezaznamenali zvýšené riziko vrodených chýb u detí narodených ženám, ktoré užívali COC pred otehotnením, ani teratogénny vplyv COC nedopatrením užívaných počas skorej gravidity.

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

Dojčenie

COC môžu ovplyvniť laktáciu, pretože môžu znižovať množstvo a meniť zloženie materského mlieka. Z tohto dôvodu sa užívanie COC vo všeobecnosti neodporúča, až kým dojčiaca matka dieťa úplne neodstaví. V priebehu užívania COC sa do materského mlieka môže vylučovať malé množstvo 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 nepozoroval žiadny vplyv na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Najčastejšie nežiaduce účinky lieku sú nevoľnosť, bolesti brucha, zvýšenie hmotnosti, bolesti hlavy, depresívna nálada, zmena nálady, bolesť prsníkov, citlivosť prsníkov. Vyskytujú sa u $\geq 1\%$ užívateľiek.

Závažné nežiaduce reakcie sú arteriálny a venóznym tromboembolizmus.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Vedľajšie účinky, ktoré boli hlásené u užívateľiek COC, ale pre ktoré nebola asociácia ani potvrdená, ani vyvrátená, sú*:

Orgánový systém	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$)	Zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$)	Neznáme
Poruchy oka			neznášanlivosť očných šošoviek	
Poruchy gastrointestinálneho traktu	nauzea, bolesť brucha	vracanie, hnačka		
Poruchy imunitného systému			precitlivenosť	exacerbácia príznakov dedičného a získaného angioedému
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	zvýšenie hmotnosti		zníženie hmotnosti	
Poruchy metabolizmu a výživy		zadržiavanie tekutín		
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy	migréna		
Psychické poruchy	depresívna nálada, zmeny nálady	oslabenie libida	zosilnenie libida	
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	citlivosť prsníkov, bolesť prsníkov	zväčšenie prsníkov	sekrécia z prsníkov, vaginálny výtok,	
Poruchy kože a podkožného tkaniva		vyrážka, žihľavka	erythema nodosum, erythema multiforme	
Poruchy ciev			arteriálna tromboembólia (ATE) venózna tromboembólia (VTE). ** —	

* Na opis určitej nežiaducej reakcie je uvedený zoznam najvhodnejších výrazov MedDRA (verzia 12.0).
Synonymá alebo súvisiace podmienky nie sú uvedené, ale mali by sa brať do úvahy tiež.

** - Odhadovaná frekvencia z epidemiologických štúdií zahŕňajúcich skupinu kombinovaných perorálnych kontraceptív.

- „Venózne a arteriálne tromboembolické príhody“ zahŕňajú nasledovné medicínske termíny: Periférna hlboká venózna oklúzia, trombóza a embólia / Pľúcna vaskulárna oklúzia, trombóza, embólia a infarkt / Infarkt myokardu / Mozgový infarkt a cievna mozgová príhoda neuvedené ako hemoragické.

Opis 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 trombózy a pľúcnej embólie, ktoré sú podrobnejšie uvedené v časti

4.4.

Ďalej sú uvedené nežiaduce reakcie s veľmi nízkou frekvenciou alebo s oneskoreným nástupom príznakov, ktoré sa považujú za súvisiace so skupinou kombinovaných perorálnych kontraceptív (pozri tiež časti Kontraindikácie, Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní):

Nádory

- Frekvencia diagnostikovanej rakoviny prsníka je u užívateľiek COC veľmi mierne zvýšená. Pretože rakovina prsníka je u žien mladších ako 40 rokov zriedkavá, je zvýšený počet v porovnaní s celkovým rizikom rakoviny prsníka malý. Príčinná súvislosť s užívaním COC nie je známa.
- Nádory pečene (benígne a malígne)

Ďalšie informácie pozri v častiach 4.3 a 4.4.

Ostatné stavy

- Ženy s hypertriglyceridémiou (zvýšené riziko pankreatitídy pri užívaní COC)
- Hypertenzia;
- Výskyt alebo zhoršenie stavov, ktorých súvislosť s užívaním COC nie je jednoznačne preukázaná: žltacka a / alebo svrbenie súvisiace s cholestázou; tvorba žlčových kameňov; porfýria; systémový lupus erythematosus; hemolyticko-uremický syndróm; Sydenhamova chorea; herpes gestationis; strata sluchu spojená s otosklerózou.
- Poruchy funkcie pečene
- Zmeny glukózovej tolerancie alebo vplyv na periférnu inzulínovú rezistenciu
- Crohnova choroba, ulcerózna kolitída
- Chloasma

Interakcie

Interakcie perorálnej antikoncepcie s inými liečivami (induktory enzýmov) môžu spôsobiť medzimenštruálne krvácanie a/alebo zlyhanie antikoncepcnej ochrany (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

Nie sú žiadne správy o vážnych nežiaducich účinkoch predávkovania. Príznaky, ktoré sa môžu vyskytnúť, sú: nevoľnosť, vracanie a u mladých dievčat mierne krvácanie z pošvy, krvácanie z vysadenia. Ak náhodne užijú liek, môže sa u dievčat vyskytnúť krvácanie z vysadenia ešte pred menštruáciou. Antidotá neexistujú a ďalšia liečba má byť symptomatická.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina (ATC): pohlavné hormóny a modulatory genitálneho systému, gestagény a estrogény, fixné kombinácie

ATC kód: G03AA07

Antikoncepčný účinok COC je založený na spolupôsobení rôznych faktorov. Najdôležitejší z nich je inhibícia ovulácie a zmeny cervikálneho hlienu.

Pri správnom užívaní kombinovanej perorálnej antikoncepcie je miera zlyhania približne 1 % ročne. Miera zlyhania sa môže zvýšiť pri vynechaní tabliet alebo nesprávnom užívaní.

Klinické skúšania boli vykonané u 2498 žien vo veku 18 až 40 rokov. Celkový Pearlov index vypočítaný z týchto skúšaní bol 0,69 (95% interval spoľahlivosti 0,30-1,36) na základe 15,026 liečebných cyklov.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Etinylestradiol

Absorpcia

Perorálne podaný etinylestradiol sa absorbuje rýchlo a úplne. Vrchol plazmatickej koncentrácie, približne 50 pg/ml, sa dosiahne za 1-2 hodín po užití tablety Levonille. V priebehu absorpcie a metabolizmu prvého prechodu pečeňou sa etinylestradiol v značnej miere metabolizuje, v dôsledku čoho je priemerná perorálna biologická dostupnosť asi 45 % (s rozsiahlou interindividuálnou variabilitou približne 20 – 65 %).

Distribúcia

Etinylestradiol sa vysoko (približne 98 %), ale nešpecificky viaže na sérový albumín a indukuje zvýšenie koncentrácie SHBG v sére. Zdanlivý distribučný objem etinylestradiolu bol hlásený 2,8 - 8,6 l/kg.

Biotransormácia

Etinylestradiol podlieha presystémovej konjugácii na sliznici tenkého čreva a v pečeni. Etinylestradiol sa primárne metabolizuje formou aromatickej hydroxylácie, pričom vzniká široká škála hydroxylovaných a metylovaných metabolitov, ktoré sa v sére vyskytujú vo forme voľných metabolitov alebo glukuronidových, alebo sulfátových konjugátov. Metabolický klírens etinylestradiolu v sére bol hlásený 2,3 - 7 ml/min/kg.

Eliminácia

Hladina etinylestradiolu v sére klesá v dvoch fázach charakterizovaných eliminačnými polčasmi približne 1 hodina a 10 - 20 hodín, v tomto poradí.

Etinylestradiol sa nevylučuje v nezmenenej forme. Metabolity etinylestradiolu sa vylučujú močom a žlčou v pomere 4:6 a eliminačný polčas je približne 1 deň .

Rovnovážny stav

Sérové koncentrácie etinylestradiolu sa po neprerušovanom užívaní tabliet Levonille zvýšia dvojnásobne. Kvôli kolísavému terminálnemu eliminačnému polčasu zo séra a dennému podaniu sa ustálené sérové hladiny etinylestradiolu dosiahnu asi po týždni.

Levonorgestrel

Absorpcia

Perorálne podávaný levonorgestrel sa absorbuje rýchlo a úplne. Maximálna koncentrácia levonorgestrelu v sére, približne 2,3 ng/ml, sa dosiahne asi za 1,3 hodiny po jednorazovom užití Levonille. Levonorgestrel je po perorálnom podaní takmer úplne biologicky dostupný.

Distribúcia

Levonorgestrel sa viaže na sérový albumín a na globulín viažuci pohlavné hormóny (sex hormone binding globulin, SHBG). Iba 1,1 % z celkovej koncentrácie liečiva v sére je prítomných vo forme voľného

Schválený text k rozhodnutiu o zmene, ev. č.: 2020/07336-ZME

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev.č. 2022/05502-ZIA

steroidu, asi 65 % sa špecificky viaže na SHBG a asi 34 % sa nešpecificky viaže na albumín. Zvýšenie SHBG vyvolané etinylestradiolom ovplyvňuje podiel levonorgestrelu naviazaného na sérové proteíny, čo spôsobuje zvýšenie frakcie viazanej na SHBG a pokles frakcie viazanej na albumín. Zdanlivý distribučný objem levonorgestrelu je po jednorazovom podaní asi 129 l.

Biotransformácia

Levonorgestrel je extenzívne metabolizovaný. Hlavnými metabolitmi v plazme sú nekonjugované a konjugované formy 3a, 5b-tetrahydrolevonorgestrelu. Na základe štúdií *in vitro* a *in vivo* je CYP3A4 hlavným enzýmom podieľajúcim sa na metabolizme levonorgestrelu. Metabolický klírens zo séra je asi 1,0 ml/min/kg.

Eliminácia

Sérové hladiny levonorgestrelu klesajú v dvoch fázach. Konečná vylučovacia fáza je charakterizovaná polčasom asi 25 hodín. Levonorgestrel sa nevylučuje v nezmenenej forme. Jeho metabolity sa vylučujú močom a žlčou (stolicou) v pomere asi 1:1. Polčas vylučovania metabolitov je približne 1 deň.

Rovnovážny stav

Po dennom užívaní tabliet Levonille, stúpnu sérové hladiny levonorgestrelu asi trojnásobne, pričom rovnovážny stav sa dosiahne v druhej polovici liečebného cyklu. Farmakokinetika levonorgestrelu je ovplyvnená hladinou SHBG v sére, ktorá sa počas užívania estradiolu zvýši asi 1,5-1,6-krát. V ustálenom stave sú klírens zo séra a distribučný objem mierne znížené v rovnovážnom stave (0,7 ml/min/kg a asi 100 l).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje na základe obvyklých štúdií toxicity po opakovanom podaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu a reprodukčnej toxicity neodhalili žiadne osobitné riziká pre ľudí. Treba však mať na pamäti, že pohlavné steroidy môžu podporovať rast niektorých hormón-dependentných tkanív a nádorov.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Aktívne tablety (ružové tablety):

laktóza

povidón K-30 (E1201)

stearát horečnatý (E572)

Opadry II ružový:

polyvinylalkohol

mastenec (E553b)

oxid titaničitý (E171)

makrogol 3350

hliníkový lak červene Allura (E129)

lecitín (E322)

červený oxid železitý (E172)

hliníkový lak indigokarmínu (E132)

Placebo tablety (biele tablety):

laktóza

povidón K-30 (E1201)

Schválený text k rozhodnutiu o zmene, ev. č.: 2020/07336-ZME
Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev.č. 2022/05502-ZIA
stearát horečnatý (E572)

Opadry II biely:
polyvinylalkohol,
mastenec (E553b)
oxid titaničitý (E171)
magrokol 3350

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blistre z hliníkovej fólie a PVC/PVDC fólie.
Je k dispozícii v krabičkách po 1, 3 a 6 balení (blistrov), každé z nich obsahuje 21 aktívnych tabliet (ružové) + 7 placebo tabliet (biele).

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Exeltis Slovakia s.r.o.
Prievozská 4D
821 09 Bratislava
Slovenská republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

17/0292/15-S

9. DÁTUM REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 22.07.2015
Dátum posledného predĺženia registrácie: 15. novembra 2018

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

06/2023