

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Ebelya 150 mikrogramov/30 mikrogramov

obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna obalená tableta obsahuje 150 mikrogramov levonorgestrelu a 30 mikrogramov etinylestradiolu.

Pomocné látky so známym účinkom:

Každá obalená tableta obsahuje 32,6 mg monohydrátu laktózy a 19,4 mg sacharózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1

3. LIEKOVÁ FORMA

Obalená tableta.

Žltá, lesklá okrúhla bikonvexná obalená tableta. Priemer tablety je 5,7 mm a hrúbka 3,8 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Perorálna antikoncepcia.

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

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Ako užívať Ebelyu

Tablety sa musia užívať každý deň v približne rovnaký čas, zapíjajú sa podľa potreby malým množstvom tekutiny, v poradí uvedenom na blistri. Počas 21 po sebe nasledujúcich dní sa užíva jedna tableta denne. Užívanie z ďalšieho balenia začína po sedemdnovom intervale bez užívania tabliet; počas tejto doby zvyčajne dôjde ku krvácaniu z vysadenia. Krvácanie z vysadenia sa zvyčajne objaví na 2. až 3. deň po užití poslednej tablety a nemusí skončiť pred začatím užívania ďalšieho balenia.

Ako začať užívať Ebelyu

- 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).

- Prechod z inej kombinovanej perorálnej antikoncepcie (combined oral contraceptive, COC), vaginálneho krúžku alebo transdermálnej náplasti.

Žena má začať užívať Ebelyu nasledujúci deň po užití poslednej aktívnej tablety jej predošlej COC, ale najneskôr v deň, ktorý nasleduje po zvyčajnom intervale bez užívania tabliet alebo po intervale užívania placebo tabliet jej predchádzajúcej perorálnej antikoncepcie. Ak žena používala vaginálny krúžok alebo transdermálnu náplasť, má Ebelyu začať užívať najlepšie v deň vyňatia vaginálneho krúžku alebo v deň odstránenia náplasti, ale najneskôr v deň, na ktorý by pripadla ich ďalšia aplikácia.

- Prechod z metódy používajúcej len gestagén (tableta, injekcia, implantát obsahujúce len gestagén) alebo z vnútromaternicového telieska uvoľňujúceho gestagén (progestogen-releasing intrauterine system, IUS).

Z tablety obsahujúcej len gestagén môže žena prejsť na užívanie Ebelye kedykoľvek (z implantátu alebo IUS v deň jeho vyňatia, z injekcie v deň, kedy by sa mala podať 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

Užívanie Ebelye sa môže začať okamžite. V tomto prípade nie sú potrebné žiadne ďalšie antikoncepčné opatrenia.

- Užívanie po pôrode alebo potrate v druhom trimestri

Žene treba odporučiť, aby začala užívať tablety medzi 21. až 28. dňom po pôrode alebo po potrate v druhom trimestri. Keď začne užívať liek neskôr, má byť poučená, aby počas prvých siedmich dní použila navyše bariérovú metódu. Ak však už predtým došlo k pohlavnému styku, musí sa pred začatím užívania Ebelye vylúčiť gravidita, alebo žena musí vyčkať na prvé menštruačné krvácanie.

Dojčiace ženy, pozri časť 4.6.

Postup pri vynechaní tabliet

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

Ak sa užitie ktorejkoľvek tablety oneskorí o **viac ako 12 hodín**, antikoncepčná ochrana sa môže znížiť. 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- vaječníky sa vyžaduje nepretržité sedemdňové užívanie tabliet.

Pre bežnú prax z toho vyplývajú nasledujúce odporúčania:

• 1. týždeň (deň 1-7)

Používateľka musí užiť poslednú vynechanú tabletu hneď ako si spomenie, aj keby to znamenalo užitie dvoch tabliet súčasne. Potom pokračuje v užívaní tabliet vo zvyčajnom čase. Navyše je potrebné používať v nasledujúcich 7 dňoch bariérovú metódu antikoncepcie, napr. prezervatív. Ak došlo v predchádzajúcich 7 dňoch k pohlavnému styku, je potrebné zvážiť možnosť otehotnenia. Čím viac tabliet bolo vynechaných a čím bližšie boli tieto tablety k pravidelnému intervalu bez užívania tabliet, tým väčšie je riziko otehotnenia.

• 2. týždeň (deň 8-14)

Používateľka musí 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 vynechala viac ako jednu tabletu, musí sa jej odporučiť použitie ďalšieho antikoncepčného opatrenia počas siedmich dní.

• 3. týždeň (deň 15-21)

Vzhľadom na nastávajúci interval 7 dní bez užívania tabliet je riziko zníženia spoľahlivosti antikoncepcie veľké. 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 užíla všetky tablety správne. Ak to tak nie je, musí žena zvoliť prvú z nasledovných dvoch možností a použiť navyše ďalšie antikoncepčné opatrenia počas nasledujúcich siedmich dní.

1. Používateľka musí užiť poslednú vynechanú tabletu hneď ako si spomenie, aj keby to znamenalo užitie dvoch tabliet súčasne. Potom pokračuje v užívaní tabliet vo zvyčajnom čase. Užívať tablety z nasledujúceho blistra potom začne okamžite po využití súčasne používaného blistra, t.j. medzi baleniami nie je žiadna prestávka bez užívania tabliet. Žena pravdepodobne nedostane krvácanie z vysadenia pred doužitím druhého blistra, ale počas užívania tabliet môže dôjsť k špineniu alebo medzimenštruálnemu krvácaniu.
2. Žene možno tiež poradiť, aby ukončila užívanie tabliet zo súčasne používaného blistra. Potom má nasledovať interval najviac 7 dní bez užívania tabliet vrátane dní, keď boli tablety vynechané a následne má pokračovať v užívaní tabliet z ďalšieho blistra.

Ak žena zabudla užiť niekoľko tabliet a následne sa nedostaví krvácanie z vysadenia v prvom normálnom intervale bez užívania tabliet, musí sa zvážiť možnosť gravidity.

Postup v prípade gastrointestinálnych ťažkostí

V prípade závažných gastrointestinálnych ťažkostí (napr. vracanie alebo hnačka), nemusí byť vstrebávanie úplné a musia sa použiť ďalšie antikoncepčné opatrenia. Ak počas 3-4 hodín po užití tablety dôjde k vracaniu, musí sa čo najskôr užiť nová (náhradná) tableta. Ak je to možné, nová tableta sa má užiť do 12 hodín od zvyčajného času užívania tabliet. V prípade, ak uplynulo viac ako 12 hodín, ohľadom vynechaných tabliet sa postupuje podľa pokynov používaných pri vynechaní tabliet, ktoré sú uvedené v časti 4.2 „Postup pri vynechaní tabliet“. Ak žena nechce meniť zvyčajnú schému užívania tabliet, musí užiť navyše tabletu (tablety) z ďalšieho blistra.

Ako posunúť alebo oddialiť krvácanie z vysadenia

Ak si žena praje oddialiť krvácanie, musí pokračovať v užívaní tabliet z ďalšieho blistra ihneď po ukončení užívania súčasného blistra bez prestávky. Oddialenie môže pokračovať tak dlho, ako je potrebné, ale nie dlhšie ako po spotrebovaní druhého blistra. Počas tohto času sa u ženy môže objaviť medzimenštruálne krvácanie alebo špinenie. Po sedemdnovom intervale bez užívania tabliet potom žena opäť pokračuje v pravidelnom užívaní tabliet Ebelye.

Ak si žena praje posunúť krvácanie na iný deň v týždni, možno jej odporučiť, aby skrátila interval bez užívania tabliet o toľko dní, o koľko si praje. Čím kratší bude interval bez užívania tabliet, tým väčšie je riziko, že nedôjde ku krvácaniu z vysadenia, ale že bude dochádzať počas užívania tabliet z nasledujúceho blistra k medzimenštruačnému krvácaniu a špineniu (podobne ako pri oddialení krvácania).

Osobitné skupiny pacientov

Pediatrická populácia

Neodporúča sa používanie Ebelye u detí.

Pre použitie u žien mladších ako 16 rokov je k dispozícii veľmi obmedzené množstvo údajov.

Pacientky s poruchou funkcie obličiek

Použitie Ebelye u žien s poruchou funkcie obličiek nebolo študované.

Pacientky s poruchou funkcie pečene

Použitie Ebelye u žien s poruchou funkcie pečene nebolo študované. Použitie lieku u žien s akútnym ochorením alebo rakovinou pečene je kontraindikované (pozri časť 4.3).

Spôsob podávania

Tento liek je určený na perorálne použitie.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Kombinovaná perorálna antikoncepcia (COC) sa nemá užívať v prípade výskytu niektorého z nižšie uvedených stavov. Ak sa niektorý z týchto stavov objaví prvýkrát v priebehu užívania COC, užívanie sa musí okamžite ukončiť.

- Prítomnosť alebo riziko vzniku venózneho tromboembólie (VTE)
 - venózna tromboembólia - prítomná VTE (liečená antikoagulantami) alebo v anamnéze (napr. trombóza hlbokých žíl, deep venous thrombosis, DVT, alebo pľúcna embólia, pulmonary embolism, PE),
 - známa dedičná alebo získaná predispozícia na vznik venózneho tromboembólie, ako napríklad rezistencia voči APC (vrátane faktora V Leiden), deficit antitrombínu III, deficit proteínu C a proteínu S,
 - závažný chirurgický zákrok s dlhodobou imobilizáciou (pozri časť 4.4),
 - vysoké riziko vzniku venózneho tromboembólie z dôvodu prítomnosti viacerých rizikových faktorov (pozri časť 4.4).
- Prítomnosť alebo riziko vzniku arteriálnej tromboembólie (ATE)
 - arteriálna tromboembólia - prítomná arteriálna tromboembólia, arteriálna tromboembólia v anamnéze (napr. infarkt myokardu) alebo stav, ktorý je jej skorým príznakom (napr. angina pectoris);
 - cievne mozgové ochorenie – prítomná cievna mozgová príhoda, cievna mozgová príhoda v anamnéze alebo stav, ktorý je jej skorým príznakom (napríklad prechodný ischemický záchvat, transient ischaemic attack, TIA),
 - známa vrodená alebo získaná predispozícia na vznik arteriálnej tromboembólie, ako napríklad hyperhomocysteinémia a antifosfolipidové protilátky (antikardiolipínové protilátky, lupusové antikoagulans),

- migréna s ložiskovými neurologickými symptómami v anamnéze,
- vysoké riziko vzniku arteriálnej tromboembólie z dôvodu viacerých rizikových faktorov (pozri časť 4.4) alebo prítomnosti jedného závažného rizikového faktora, ako napríklad:
 - diabetes mellitus s cievnymi symptómami,
 - závažná hypertenzia,
 - závažná dyslipoproteinémia
- pankreatitída alebo jej anamnéza, ak je spojená so závažnou hypertriglyceridémiou;
- závažné ochorenie pečene prítomné alebo v anamnéze, až do návratu pečenej funkcie na referenčné hodnoty (dokonca aj pri Dubin-Johnsonovom syndróme a Rotorovom syndróme);
- existujúce nádory pečene (benígne alebo malígne) alebo ich výskyt v anamnéze;
- diagnostikované malignity závislé od pohlavných steroidov alebo podozrenie na ne (napr. pohlavných orgánov alebo prsníka);
- vaginálne krvácanie s nediagnostikovanou príčinou;
- gravidity alebo podozrenie na ňu;
- súbežné užívanie Ebelye s liekmi obsahujúcimi ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, dasabuvir, liekmi obsahujúcimi glecaprevir/pibrentasvir alebo sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir je kontraindikované (pozri časť 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Upozornenia

Pri výskyte ktoréhokoľvek zo stavov alebo rizikových faktorov uvedených nižšie je potrebné zvážiť prínos COC v porovnaní s možnými rizikami u každej ženy zvlášť a tieto riziká s ňou prediskutovať predtým, ako sa rozhodne COC užívať. Ak počas užívania dôjde k zhoršeniu alebo prvému prejavu ktoréhokoľvek z týchto stavov alebo rizikových faktorov, žena má kontaktovať lekára. Lekár potom musí rozhodnúť, či sa má užívanie COC ukončiť.

Poruchy obehového systému

Riziko vzniku venózneho tromboembólie (VTE)

Používanie ktorejkoľvek kombinovanej hormonálnej antikoncepcie (combined hormonal contraceptive, CHC) zvyšuje riziko venózneho tromboembólie (VTE) v porovnaní s jej nepoužívaním.

Lieky, ktoré obsahujú levonorgestrel, norgestimát alebo norethisterón, sú spojené s najnižším rizikom vzniku VTE. Rozhodnutie používať Ebelyu sa má urobiť len po konzultácii s danou ženou, aby sa zaručilo, že rozumie riziku vzniku VTE pri používaní CHC, tomu, ako jej aktuálne rizikové faktory ovplyvňujú toto riziko, a že riziko vzniku VTE je najvyššie v prvom roku používania CHC. Sú taktiež aj určité dôkazy o tom, že sa toto riziko zvyšuje pri opätovnom začatí používania CHC po prerušení používania trvajúcim 4 týždne alebo dlhšie.

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

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

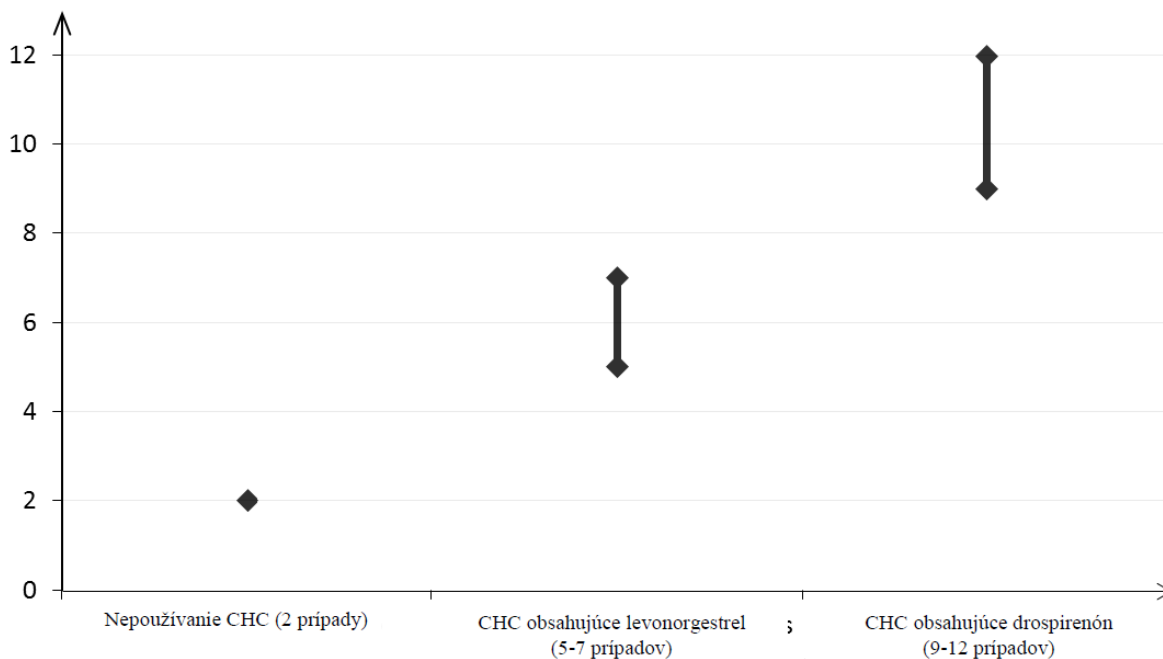
¹ Stredný bod rozpätia 5-7 (prípadov) na 10 000 ženských rokov (ŽR), založený na relatívnom riziku kombinovanej hormonálnej antikoncepcie (CHC) obsahujúcej levonorgestrel oproti 2,3 až 3,6 u neuzivateliiek.

Tento počet VTE za rok je nižší než počet očakávaný u žien počas gravidity alebo v období po pôrode.

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

Počet VTE udalostí u 10 000 žien počas jedného roka

Počet prípadov
VTE



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). Ebelya je kontraindikovaná, ak má žena viacero rizikových faktorov, ktoré ju vystavujú vysokému riziku vzniku venózneho 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 vzniku VTE

Rizikový faktor	Poznámka
Obezita (index telesnej hmotnosti nad 30 kg/m ²)	Riziko sa výrazne zvyšuje so zvyšovaním BMI. Obzvlášť dôležité je to potrebné zvážiť, ak sú prítomné aj ďalšie rizikové faktory.
Dlhodobá imobilizácia, závažný chirurgický zákrok, akýkoľvek chirurgický zákrok na nohách alebo	V týchto prípadoch sa odporúča prerušiť užívanie náplasti/tablety/krúžku (v prípade plánovaného chirurgického zákroku najmenej štyri týždne pred

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.	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 užívanie Ebelye nepreruší včas, má sa zväziť 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 dispozíciu, žena sa má pred rozhodnutím o používaní ktorejkoľvek 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 možnej úlohy kĺbových žíl a povrchovej tromboflebitídy pri vzniku alebo progresii venózne trombozy.

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

Príznaky VTE (trombóza hlbokých žíl a pľúcna embólia)

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

Príznaky trombozy hlbokých žíl (deep vein thrombosis, DVT) môžu zahŕňať:

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

Príznaky pľúcnej embólie (PE) môžu zahŕňať:

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

Niektoré z týchto príznakov (napríklad „dýchavičnosť“, „kašeľ“) sú nešpecifické a môžu byť nesprávne interpretované ako bežnejšie alebo menej závažné udalosti (napr. 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). Ebelya je kontraindikovaná, ak má žena jeden závažný alebo viacero rizikových faktorov vzniku ATE, ktoré ju vystavujú vysokému riziku vzniku arteriálnej trombózy (pozri časť 4.3). Ak má žena viac než jeden rizikový faktor, zvýšenie rizika môže byť väčšie než súčet jednotlivých faktorov - v takomto prípade sa má zvážiť jej celkové riziko. Ak sa pomer prínosov a rizík považuje za negatívny, CHC sa nemá predpisovať (pozri časť 4.3).

Tabuľka: Rizikové faktory pre vznik ATE

Rizikový faktor	Poznámka
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, choroba 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 lekára, že používa 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 jedného alebo oboch očí,
- náhla, závažná alebo dlhodobá bolesť hlavy bez známej príčiny,
- strata vedomia alebo mdloba so záchvatom alebo bez neho.

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

Príznaky infarktu myokardu (MI) môžu zahŕňať:

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

Nádory

V niektorých epidemiologických štúdiách sa hlásilo zvýšené riziko rakoviny krčka maternice u dlhodobých užívateľiek COC (viac ako 5 rokov), pretrváva však rozdielnosť názorov na to, do akej miery sa dajú tieto nálezy pripísať následkom sexuálneho správania a iným faktorom, ako je ľudský papilomavírus (HPV).

Metaanalýza 54 epidemiologických štúdií uvádza, že sa mierne zvýšilo relatívne riziko (RR=1,24) diagnostikovania rakoviny prsníka u žien súčasne užívajúcich COC. Zvýšené riziko postupne mizne v priebehu 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. Kausalitu tieto štúdie nedokazujú. Pozorované zvýšenie rizika môže byť zapríčinené skoršou diagnózou rakoviny prsníka u užívateľiek COC, biologickými účinkami COC alebo ich kombináciou. Rakovina prsníka diagnostikovaná u žien, ktoré niekedy COC užívali býva klinicky menej rozvinutá ako u žien, ktoré COC neužívali nikdy.

V zriedkavých prípadoch sa u žien užívajúcich COC hlásili benígne nádory pečene a ešte zriedkavejšie malígne nádory pečene. V ojedinelých prípadoch viedli tieto nádory k život ohrozujúcemu intraabdominálnemu krvácaniu. V prípade výskytu silných bolestí v nadbrušku, zväčšenia pečene alebo príznakov intraabdominálneho krvácania u žien užívajúcich COC sa v diferenciálnej diagnóze musí uvažovať o nádore pečene.

Pri užívaní vysokodávkovej COC (50 µg etinylestradiolu) je riziko rakoviny endometria a vaječníkov znížené. Či to platí i pri nízкодávkovej COC je potrebné ešte potvrdiť.

Iné stavy

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

Aj keď sa u mnohých žien užívajúcich COC zaznamenalo ľahké zvýšenie krvného tlaku, klinicky významné zvýšenia sú zriedkavé. Iba v takýchto zriedkavých prípadoch je oprávnené okamžité vysadenie COC. Nebol zistený systémový súvis medzi užívaním COC a klinicky stanovenou hypertenziou. Ak pacientka s preexistujúcou hypertenziou má počas užívania COC stále zvýšené hodnoty krvného tlaku alebo výrazne zvýšený krvný tlak primerane nereaguje na antihypertenznú liečbu, COC sa musí vysadiť. Ak lekár uzná za vhodné, je možné COC znovu nasadiť po dosiahnutí normálnych hodnôt krvného tlaku antihypertenznou liečbou.

Pri gravidite a užívaní COC sa hlásil výskyt alebo zhoršenie nasledujúcich stavov, ale dôkaz súvislosti s COC je nepresvedčivý: žltáčka a/alebo svrbenie súvisiace s cholestázou, tvorba žlčových kameňov, porfýria, systémový lupus erythematosus, hemolyticko-uremický syndróm, Sydenhamova chorea, herpes gestationis, strata sluchu spôsobená otosklerózou.

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

Ukončenie užívania COC môže byť nevyhnutné pri akútnych a chronických poruchách pečenej funkcie až do doby, keď sa hodnoty pečenej funkcie vrátia na normálne hodnoty. Ukončenie užívania COC takisto vyžaduje recidíva cholestatickej žltáčky a/alebo svrbenie súvisiace s cholestázou, ktoré sa prvý raz objavilo v gravidite alebo počas predchádzajúceho užívania pohlavných hormónov.

Napriek tomu, že COC môžu mať vplyv na periférnu rezistenciu na inzulín a na glukózovú toleranciu, neexistuje dôkaz, že je u diabetičiek, užívajúcich nízкодávkovú COC, nutné zmeniť terapeutický režim (obsahujúcich <0,05 mg etinylestradiolu). V každom prípade sa však diabetičky užívajúce COC musia starostlivo sledovať, najmä na začiatku užívania COC.

Počas užívania COC bolo hlásené zhoršenie endogénnej depresie, epilepsie, Crohnovej choroby a ulceróznej kolitídy.

Ojedinele sa môže objaviť chloazma a to najmä u žien, ktoré majú v anamnéze chloasma gravidarum. Ženy, ktoré majú predispozíciu na vznik chloazmy, sa majú počas užívania COC vyhýbať slneniu a expozícii 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.

Lekárske vyšetrenia

Pred prvým alebo opakovaným začatím užívania Ebelye je potrebné získať od pacientky úplnú medicínsku anamnézu (vrátane rodinnej) a musí sa vylúčiť gravidita. Musí sa zmerať krvný tlak a musí sa vykonať lekárske vyšetrenie s ohľadom na kontraindikácie (pozri časť 4.3) a osobitné upozornenia (pozri časť 4.4). Je dôležité ženu upozorniť na informácie o venóznnej a arteriálnej trombóze vrátane rizika používania Ebelye 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 starostlivo prečítala písomnú informáciu pre používateľku a dodržiavala v nej uvedené odporúčania. Frekvencia a povaha týchto vyšetrení sa musí zakladať na štandardných vyšetrovacích postupoch a má sa individuálne prispôbiť každej žene.

Ženy je potrebné upozorniť, že COC ich nechránia pred infekciou HIV (AIDS) ani ďalšími pohlavne prenosnými chorobami.

Znížená účinnosť

Účinnosť COC sa môže znížiť v prípade, že žena vynechá aktívne tablety (pozri časť 4.2), v prípade gastrointestinálnych ťažkostí (pozri časť 4.2) alebo ak sa súbežne užívajú ďalšie lieky (pozri časť 4.5)

Znížená kontrola 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 hľadanie príčiny nepravidelného krvácania zmysel až po adaptačnom intervale približne troch cyklov.

Ak nepravidelné krvácanie pokračuje alebo sa objaví po období pravidelných cyklov, musí sa zvážiť možnosť nehormonálnej príčiny a vykonať zodpovedajúce diagnostické kroky na vylúčenie malignity alebo gravidity. Môžu zahrňovať aj kyretáž.

U niektorých žien nemusí dôjsť počas intervalu bez užívania 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 odporúčaní pred prvým vynechaným krvácaním alebo ak nedošlo ku krvácaniu z vysadenia dva razy, je potrebné pred ďalším užívaním COC vylúčiť graviditu.

Upozornenie týkajúce sa pomocných látok

Tento liek obsahuje monohydrát laktózy a sacharózu. Pacientky so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej alebo fruktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy, deficitom sacharázy a izomaltázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou, nesmú užívať tento liek (pozri časť 2).

4.5 Liekové a iné interakcie

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

Farmakodynamické interakcie

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

Preto musia užívateľky Ebelye pred začiatkom liečby s týmito kombinovanými liekovými režimami prejsť na alternatívnu metódu antikoncepcie (napr. antikoncepciu obsahujúcu iba gestagén alebo nehormonálne metódy). Ebelya sa môže opäť začať užívať 2 týždne po ukončení liečby týmito kombinovanými liekovými režimami.

Vplyv iných liekov na Ebelyu

Interakcie môžu vzniknúť s liečivami indukujúcimi mikrozomálne enzýmy, čo môže mať za následok zvýšený klírens pohlavných hormónov čo môže viesť k medzimenštruačnému krvácaniu a/alebo zlyhaniu antikoncepcie.

Mechanizmus

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 krátkodobo 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.

Látky zvyšujúce klírens COC (znižovaná účinnosť COC spôsobená indukciou enzýmov), napr.:
barbituráty, bosentan, karbamazepín, fenytoín, primidón, rifampicín a lieky na HIV ritonavir, nevirapín a efavirenz a možno taktiež felbamát, grizeofulvín, oxkarbazepín, topiramát a rastlinné prípravky s obsahom ľubovníka bodkovaného (*Hypericum perforatum*).

Látky s premenlivým vplyvom na klírens COC:

Mnoho kombinácii 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.

Látky znižujúce klírens COC (inhibítory enzýmov):

Silné a stredne silné inhibítory CYP3A4, ako sú azolové antimykotiká (napr. itrakonazol, vorikonazol, flukonazol) a makrolidy (napr. erytromycín, troleandomycín), môžu zvýšiť plazmatické koncentrácie estrogénu alebo gestagénu alebo oboch. Pri súbežnom podávaní s COC môže troleandomycín zvýšiť riziko intrahepatálnej cholestázy.

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.

Vplyv Ebelye na iné lieky

Perorálne kontraceptíva môžu ovplyvňovať metabolizmus niektorých iných liečiv. Ich koncentrácie v plazme a tkanivách sa môžu buď zvyšovať (napr. cyklosporín, teofylín, diazepam, glukokortikoidy) alebo znižovať (napr. lamotrigín, lorazepam, morfin, paracetamol, klofibrát).

Laboratórne vyšetrenia

Užívanie kontraceptívnych steroidov môže ovplyvniť výsledky niektorých laboratórných testov, vrátane biochemických parametrov pečeneových, tyreoidálnych, adrenálnych a renálnych funkcií, plazmatických koncentrácií (väzbových) proteínov napr. globulínu viažuceho kortikosteroidy a lipid/lipoproteínových frakcií, parametrov metabolizmu sacharidov a parametrov koagulácie a fibrinolýzy. Zmeny však zvyčajne zostávajú v rozmedzí referenčných laboratórných hodnôt.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Ebelya nie je indikovaná v gravidite.

Ak žena počas užívania Ebelye otehotnie, užívanie sa musí ihneď ukončiť.

Rozsiahle epidemiologické štúdie však nezaznamenali zvýšené riziko vrodených chýb u detí narodených ženám, ktoré užívali COC pred otehotnením, ani teratogénny vplyv antikoncepčných tabliet nedopatrením užívaných v ranej gravidite.

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

Dojčenie

Laktácia môže byť ovplyvnená COC, ktorá môže znižovať množstvo materského mlieka a meniť jeho zloženie. Z tohto dôvodu sa užívanie COC vo všeobecnosti neodporúča, až kým dojčiacia matka dieťa úplne neodstaví. Do materského mlieka sa môžu vylučovať malé množstvá kontraceptívnych steroidov a/alebo ich metabolitov. Toto množstvo môže mať vplyv na dieťa.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Ebelya nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásenými vedľajšími účinkami lieku Ebelya sú nauzea, bolesť brucha, zvýšenie hmotnosti, bolesť hlavy, depresívne nálady, zmeny nálady, bolesť prsníkov a citlivosť prsníkov. Tieto sa vyskytujú u ≥ 1 % až ≤ 10 % používateľiek.

Závažnými vedľajšími účinkami sú arteriálna tromboembólia a venózna tromboembólia.

Nežiaduce reakcie sú uvedené vo forme tabuľky

Nasledujúce nežiaduce reakcie boli pozorované pri užívaní kombinovaných perorálnych kontraceptív obsahujúcich etinylestradiol/levonorgestrel (frekvencie sú definované ako časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$) a neznáme (frekvenciu nemožno odhadnúť z dostupných údajov): Vedľajšie účinky sú uvedené vo forme tabuľky.

Trieda orgánového systému	Frekvencia nežiaducich účinkov				
	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
Infekcie a nákazy	vaginálne infekcie, vrátane kandidózy				
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)				hepatocelulárny karcinóm	
Poruchy imunitného systému			hypersenzitivita	urtikária, angioedém, ťažká anafylaktická reakcia	exacerbácia príznakov dedičného a získaného angioedému
Poruchy metabolizmu a výživy		zmeny apetítu (zvýšený alebo znížený), retencia tekutín	porucha tolerancie glukózy		

Psychické poruchy	zmeny nálady vrátane depresie, zníženie libida, zvýšenie libida				
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy, nervozita, závraty a motanie hlavy	migréna			
Poruchy oka	porucha videnia		intolerancia na kontaktné šošovky		
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína			pľúcna embólia		
Poruchy gastrointestinálneho traktu	nauzea, vracanie, bolesť brucha	kŕče v bruchu, flatulancia hnačka			
Poruchy pečene a žlčových ciest			cholestatická žltáčka		
Poruchy kože a podkožného väziva	akné	vyrážka, chloazma (melazma) potenciálne perzistentná, hirsutizmus, alopecia, urtikária	erythema nodosum	multiformný erytém	
Poruchy ciev			arteriálny tromboembolizmus (ATE) venózne tromboembolizmus (VTE) škodlivé krvné zrazeniny v žilách/tepnách (srdcový záchvat, mŕtvica, tranzitórny ischemický záchvat (TIA), krvné zrazeniny v pečeni, žalúdku/črevách, obličkách alebo oku, škodlivé krvné zrazeniny (v nohe/chodidle (DVT))		

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	bolesť prsníkov, bolestivosť prsníkov, zväčšenie prsníkov, výtok z prsníkov, dysmenorea, poruchy menštruácie, ochorenie krčku maternice, výtok z krčku maternice, amenoreoa	hypertrofia prsníka	sekrécia prsníka, vaginálny výtok		
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	zadržiavanie tekutín/edém				
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	zvýšenie telesnej hmotnosti	zvýšený krvný tlak, hodnoty lipidov mimo normy, vrátane hypertriglyceridémie	znížený obsah kyseliny listovej v krvi, zníženie telesnej hmotnosti		

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, venóznej trombózy a pľúcnej embólie, ktoré sú podrobnejšie uvedené v časti 4.4.

Nežiaduce reakcie s veľmi nízkou frekvenciou alebo s oneskoreným nástupom príznakov, ktoré sa považujú za súvisiace so skupinou kombinovaných perorálnych antikoncepcií sú uvedené nižšie (pozri tiež časti 4.3 a 4.4):

Nádory

- Medzi používateľkami perorálnej antikoncepcie je veľmi mierne zvýšená frekvencia diagnostikovania prípadov rakoviny prsníka. Keďže rakovina prsníka sa vyskytuje u žien mladších ako 40 rokov zriedkavo, zvýšený počet diagnostikovaných prípadov je v porovnaní s celkovým rizikom vzniku rakoviny prsníka malý. Príčinná súvislosť s používaním kombinovanej hormonálnej antikoncepcie je neznáma. Pre ďalšie informácie pozri časti 4.3 a 4.4.
- Nádory pečene (benígne a malígne).

Ďalšie stavy

- Zvýšené riziko pankreatitídy u žien s hypertriglyceridémiou.
- Hypertenzia.
- Výskyt alebo zhoršenie stavov, pre ktoré neexistuje jednoznačná súvislosť s používaním CHC: žltacka a/alebo pruritus súvisiaci s cholestázou, tvorba žlčových kameňov, porfýria, systémový *lupus erythematosus*, hemolyticko-uremický syndróm, Sydenhamova chorea, *herpes gestationis*, strata sluchu súvisiaca s otosklerózou.

- Poruchy funkcie pečene.
- Zmeny tolerancie glukózy alebo účinok na periférnu inzulínovú rezistenciu.
- Crohnova choroba, ulcerózna kolitída.
- Chloazma.

Interakcie

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

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

4.9 Predávkovanie

Zatiaľ nie sú žiadne skúsenosti s predávkovaním Ebelyou. Na základe všeobecných skúseností s COC sa môžu vyskytnúť tieto príznaky predávkovania: nevoľnosť, vracanie, a u mladých dievčat slabé vaginálne krvácanie. Antidotá neexistujú a liečba má byť symptomatická.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Gestagény a estrogény, fixné kombinácie
ATC kód : G03AA07

Ebelya je kombinované perorálne kontraceptívum, ktoré obsahuje etinylestradiol (EE) a levonorgestrel.

Etinylestradiol

Etinylestradiol je orálny syntetický estrogén. Podobne ako prirodzený estradiol má etinylestradiol proliferačný účinok na epitel ženských pohlavných orgánov. To stimuluje tvorbu cervikálneho hlienu a znižuje jeho viskozitu. Etinylestradiol podporuje rast ductus lactiferi a inhibuje dojčenie. Etinylestradiol tiež zadržiava tekutiny, čím zvyšuje objem extracelulárnej tekutiny a ovplyvňuje metabolizmus lipidov a sacharidov, zrážanlivosť krvi, renín-angiotenzín-aldosterónový systém a sérové väzbové proteíny.

Levonorgestrel

Levonorgestrel má gestagénne účinky na sekrečnú konverziu endometria. Levonorgestrel spomaľuje sekréciu gonadotropínu v predných lalokoch hypofýzy. Okrem toho má levonorgestrel anti-estrogénne a slabé androgénne účinky.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Levonorgestrel

Absorpcia

Perorálne podávaný levonorgestrel sa rýchlo a úplne absorbuje. Maximálna koncentrácia levonorgestrelu v sére približne 4-6 ng/ml sa dosiahne asi za 2 hodiny po užití. Biologická dostupnosť levonorgestrelu je takmer 90 %.

Distribúcia

Levonorgestrel sa viaže na sérový albumín a na globulín viažuci pohlavné hormóny (SHBG, *sexual hormone bonding globulin*). Iba 1,1% z celkovej koncentrácie liečiva v sére je prítomných vo forme voľného steroidu, asi 65% sa špecificky viaže na SHBG a asi 35% sa nešpecificky viaže na albumín. Zvýšenie hladiny SHBG indukované etinylestradiolom ovplyvňuje relatívnu distribúciu levonorgestrelu do rôznych proteínových frakcií. Indukcia väzbového proteínu spôsobuje zvýšenie frakcie viazanej na SHBG a pokles frakcie viazanej na albumín. Zdanlivý distribučný objem levonorgestrelu je 129 l po jednej dávke.

Biotransformácia

Levonorgestrel je primárne metabolizovaný redukciou na Δ 4-3-oxo skupine, hydroxyláciou v polohách 2 α , 1 β a 16 β a po čom nasleduje konjugácia. Väčšina metabolitov, ktoré cirkulujú v krvi sú sulfáty 3 α , 5 β -tetrahydrolevonorgestrelu, i keď sa primárne vylučujú vo forme glukuronidov. Časť nezmeneného levonorgestrelu tiež cirkuluje ako 17 β -sulfát. Metabolický klírens sa môže líšiť interindividúálne násobne, čo by mohlo vysvetliť niektoré veľké výkyvy pozorovaných koncentrácií levonorgestrelu medzi používateľkami.

Eliminácia

Sérové hladiny levonorgestrelu klesajú v dvoch fázach. Konečná vylučovacia fáza je charakterizovaná polčasom približne 25 hodín. Levonorgestrel jeho metabolity sa vylučujú predovšetkým močom (40-68 %) a asi 16-48 % stolicou.

Etinylestradiol

Absorpcia

Perorálne podaný etinylestradiol sa rýchlo a úplne absorbuje. Maximálna koncentrácia etinylestradiolu v sére približne 33 pg/ml sa dosiahne asi za 1 – 2 hodiny po jednorazovom podaní. Absolútna biologická dostupnosť v dôsledku presystémovej konjugácie a efektu metabolizmu prvého prechodu je asi 60 %. Súčasný príjem potravy znižuje biologickú dostupnosť etinylestradiolu asi u 25 % vyšetovaných subjektov, kým u ostatných nebola pozorovaná žiadna zmena.

Distribúcia

Hladiny ethinylestradiolu v sére klesajú v dvoch fázach, konečná fáza je charakterizovaná polčasom asi 24 hodín. Etinylestradiol sa vysoko (približne 98,5 %), ale nešpecificky viaže na sérový albumín a indukuje zvýšenie koncentrácie SHBG v sére a globulín viažuci kortikoidy (CBG, *corticoid binding globulin*). Absolútny distribučný objem etinylestradiolu je asi 5 l/kg.

Biotransformácia

Etinylestradiol podlieha presystémovej konjugácii v sliznici tenkého čreva a v pečeni. Etinylestradiol sa primárne metabolizuje aromatickou hydroxyláciou, pričom vznikajú rôzne hydroxylované a metylované metabolity, ktoré sú prítomné v sére vo voľnej forme, ako aj vo forme konjugátov s glukuronidom alebo sulfátom. Rýchlosť metabolického klírnsu zo séra je 5 ml/min/kg.

Eliminácia

Etinylestradiol sa nevylučuje v nezmenenej forme. Jeho metabolity sa vylučujú močom a žlčou v pomere 4:6. Polčas vylučovania metabolitov je približne 1 deň.

Rovnovážny stav

Rovnovážny stav sa dosiahne v priebehu druhej polovice liečebného cyklu a koncentrácie etinylestradiolu v sére dosahujú faktor akumulácie približne od 2,0 do 2,3.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Toxikologické profily etinylestradiolu a levonorgestrelu sú dobre známe. Výsledky pokusov s estrogénmi na zvieratách majú len obmedzenú výpovednú hodnotu pre použitie u ľudí v dôsledku výrazných druhových rozdielov. Etinylestradiol vykazoval embryoletný účinok u pokusných zvierat pri relatívne nízkych dávkach; boli pozorované malformácie urogenitálneho traktu a feminizácia samčích zárodkov; levonorgestrel vykazoval embryoletný účinok a virilizačný efekt na samičie zárodky pri vysokých dávkach. Reprodukčné toxikologické štúdie u potkanov, myši a králikov neukázali žiadny náznak teratogénneho účinku. Z predklinických údajov pre etinylestradiolu a levonorgestrelu zo štúdií všeobecnej toxicity, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu nevyplývali žiadne iné riziká pre ľudí, ako tie, ktoré sú popísané v iných častiach súhrnu charakteristických vlastností lieku.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

monohydrát laktózy
kukuričný škrob
povidón 30
mastenec
stearát horečnatý

Obal tablety:

sacharóza
povidón 90
makrogoly
uhličitan vápenatý
mastenec
oxid titaničitý (E 171)
žltý oxid železitý (E 172)
glycerol 85 %
montanný glykolový vosk

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú sa pri teplote do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blister PVC/Al

Veľkosti balenia:

1 x 21 obalených tabliet

3 x 21 obalených tabliet

6 x 21 obalených tabliet

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

HEATON k.s.

Na Pankráci 332/14

140 00 Praha

Česká republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

17/0362/15-S

9. DÁTUM REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 19. augusta 2015

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

11/2023