

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Leverette 0,15 mg/0,03 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

21 žltých filmom obalených tabliet (aktívne tablety):

Každá filmom obalená tableta obsahuje 0,15 mg levonorgestrelu a 0,03 mg etinylestradiolu.

Pomocná látka so známym účinkom

Každá tableta obsahuje 84,32 mg monohydrátu laktózy.

7 bielych placebo filmom obalených tabliet (neaktívne tablety):

Tablety neobsahujú liečivá.

Pomocná látka so známym účinkom

Každá tableta obsahuje 89,50 mg laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

Aktívna tableta: žltá, okrúhla, s priemerom 6 mm a hrúbkou menšou ako približne 4 mm.

Placebo tableta: biela, okrúhla, s priemerom 6 mm a hrúbkou menšou ako približne 3 - 4 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Perorálna antikoncepcia.

Pri rozhodovaní o predpísaní lieku Leverette 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 Leverette porovnateľné s inou kombinovanou hormonálnou antikoncepciou (Combined Hormonal Contraceptives, CHC) (pozri časti 4.3 a 4.4).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Spôsob podávania

perorálne použitie

Dávkovanie

Ako užívať Leverette

Tablety sa musia užívať každý deň v približne rovnakom čase, v poradí naznačenom na blistrovom balení. Počas 28 po sebe nasledujúcich dní sa užíva jedna tableta denne. Každé ďalšie balenie sa začne po 7-dňovom intervale užívania placebo tabliet, počas ktorého sa zvyčajne objaví krvácanie z vysadenia. Krvácanie z vysadenia sa zvyčajne začína 2 až 3 dni po užití poslednej aktívnej tablety a nemusí skončiť pred začatím užívania ďalšieho balenia.

Ako začať užívať Leverette

- 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 hormonálnej antikoncepcie (kombinovaná perorálna antikoncepcia (combined oral contraceptive, COC), vaginálny krúžok alebo transdermálna náplast’):

Žena má prednostne začať užívať Leverette deň po užití poslednej aktívnej tablety (poslednej tablety obsahujúcej liečivá) jej predošlej COC, ale najneskôr v deň, ktorý nasleduje po zvyčajnom intervale bez užívania tabliet alebo intervale užívania placebo tabliet jej predchádzajúcej COC. V prípade použitia vaginálneho krúžku alebo transdermálnej náplasti, má žena začať užívať Leverette prednostne v deň jeho/jej odstránenia, ale najneskôr v deň plánovanej ďalšej aplikácie.

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

Z tablety obsahujúcej len gestagén môže žena prejsť na užívanie Leverette kedykoľvek (z implantátu alebo IUS v deň jeho odstránenia, z injekcie v deň, kedy by sa mala podať ďalšia injekcia), ale v každom z týchto prípadov ju treba ženu poučiť, aby počas prvých 7 dní užívania tabliet použila navyše bariérovú metódu.

- Užívanie po potrate v prvom trimestri

Užívanie Leverette sa môže začať okamžite. V tomto prípade nie sú potrebné žiadne ďalšie antikoncepcné 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, má sa pred začatím užívania COC vylúčiť gravidita alebo žena musí vyčkať na prvé menštruačné krvácanie.

Dojčiace ženy, pozri časť 4.6. Gravidita a laktácia

Postup pri vynechaní tabliet

Placebo tablety z posledného (štvrtého) radu blistra môžu byť vynechané. Majú sa však odstrániť, aby sa zamedzilo neúmyselnému predĺženiu fázy užívania placebo tabliet.

Nasledované odporúčania sa vzťahujú len na **vynechanie aktívnych tabliet (1.-3. rad z blistra)**:

Ak sa užitie ktorejkoľvek tablety oneskorí o **menej ako 12 hodín**, antikoncepcná 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**, antikoncepcná 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- vaječníky sa vyžaduje nepretržité sedemdňové užívanie tabliet.

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

• 1. týždeň

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. Navyše je potrebné používať v nasledujúcich siedmich dňoch bariérovú metódu, ako napr. prezervatív. Ak došlo v predchádzajúcich siedmich dňoch k pohlavnému styku, má sa zväziť možnosť gravidity. Čím viac tabliet sa vynechalo a čím viac sa vynechanie užitia blíži k pravidelnej fáze užívania placebo tabliet, tým vyššie je riziko gravidity.

• 2. týždeň

Žena má užiť poslednú vynechanú tabletu hneď ako si spomenie, aj keby to znamenalo užitie dvoch tabliet súčasne. Potom pokračuje v užívaní tabliet v zvyčajnom čase.

Ak žena užívala tablety počas siedmich dní pred prvou vynechanou tabletou správne, ďalšie antikoncepcné opatrenia nie sú potrebné. Ak však vynechala viac ako jednu tabletu, má sa jej odporučiť použitie ďalšieho opatrenia počas siedmich dní.

• 3. týždeň

Vzhľadom na nastávajúcu fázu užívania placebo tabliet je riziko zníženia spoľahlivosti antikoncepcie bezprostredné. Aj tak však možno upravením schémy užívania tabliet predísť zníženiu antikoncepcnej ochrany. Pri dodržaní niektorého z dvoch nasledovných možných postupov, nie je potrebné používať ďalšie antikoncepcné opatrenia za predpokladu, že počas siedmich dní pred vynechaním prvej tablety žena užívala všetky tablety správne. Ak to tak nie je, má žena zvoliť prvú z nasledovných dvoch možností a použiť navyše ďalšie opatrenia počas nasledujúcich siedmich dní.

1. 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. 7 tabliet z posledného radu (placebo tablety) sa musí zlikvidovať. Užívanie tabliet z nasledujúceho balenia sa musí začať okamžite po využití tabliet zo súčasného blisterového balenia, t.j. medzi baleniami nie je žiadna prestávka. 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 blisterového balenia. Potom má užívať tablety z posledného radu (placebo tablety) počas maximálne

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 počas prvej normálnej fázy užívania placebo tabliet, má sa zvážiť možnosť gravidity.

Postup v prípade gastrointestinálnych ťažkostí

V prípade závažných gastrointestinálnych ťažkostí (napr. vracanie alebo hnačka), nemusí byť vstrebávanie úplné a majú sa použiť ďalšie antikoncepčné opatrenia.

Ak počas 3-4 hodín po užití tablety dôjde k vracaniu, má sa čo najskôr užiť nová (náhradná) tableta. Ak je to možné, nová tableta sa má užiť do 12 hodín od zvyčajného času užívania tabliet. V prípade, ak uplynulo viac ako 12 hodín, ohľadom vynechaných tabliet sa postupuje podľa pokynov, uvedených 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.

Ako posunúť krvácanie z vysadenia

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

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 medzimenštruačné krvácanie a špinenie (rovnako ako pri oddialení krvácania).

Ďalšie informácie o osobitných populáciách

Pediatrická populácia

Leverette je indikovaný len po menarché.

Staršie pacientky

Leverette nie je indikovaný po menopauze.

Pacientky s poruchou funkcie pečene

Leverette je kontraindikovaný u žien s ťažkým ochorením pečene (pozri časť 4.3).

Pacientky s poruchou funkcie obličiek

U pacientok s renálnou insuficienciou sa neuskutočnili žiadne špecifické štúdie. Dostupné údaje nevedú k zmene liečby pre túto skupinu pacientok.

4.3 Kontraindikácie

Kombinovaná hormonálna antikoncepcia (CHC) sa nemá používať v nasledujúcich podmienkach. Ak sa niektorý z týchto stavov objaví prvýkrát v priebehu užívania CHC, užívanie sa musí okamžite prerušiť.

- Prítomnosť alebo riziko vzniku venózneho tromboembólie (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 venózne 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 venózne tromboembólie z dôvodu prítomnosti viacerých rizikových faktorov (pozri časť 4.4).
- Prítomnosť alebo riziko vzniku arteriálnej tromboembólie (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 antikoagulans).
 - 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.
- o závažné ochorenie pečene prítomné alebo v anamnéze, až do návratu pečenejých funkcií na referenčné hodnoty,
- o existujúce nádory pečene (benígne alebo malígne) alebo ich výskyt v anamnéze,
- o diagnostikované malignity závislé od pohlavných steroidov alebo podozrenie na ne (napr. pohlavných orgánov alebo prsníka),
- o vaginálne krvácanie s nediagnostikovanou príčinou,
- o precitlivosť na liečivá etinylestradiol alebo levonorgestrel alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- o súbežné užívanie Leverette s liekmi obsahujúcimi ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, dasabuvir, 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 Leverette 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 Leverette.

- V prípade podozrenia alebo preukázaného výskytu VTE alebo ATE je potrebné podávanie CHC prerušiť. V prípade začatia antikoagulačnej liečby je potrebné zahájiť podávanie vhodnej alternatívnej antikoncepcie vzhľadom k teratogenite antikoagulačnej liečby (kumaríny).
- Poruchy obehového systému

Riziko vzniku venózneho tromboembólie (VTE)

Používanie ktorejkoľvek kombinovanej hormonálnej antikoncepcie (CHC) zvyšuje riziko vzniku venózneho tromboembólie (VTE) v porovnaní s jej nepoužívaním. **Lieky, ktoré obsahujú levonorgestrel, ako Leverette, norgestimát alebo noretisterón, sú spojené s najnižším rizikom vzniku VTE. Rozhodnutie používať Leverette sa má urobiť po konzultácii s danou ženou, aby sa zaručilo, že rozumie riziku vzniku VTE pri užívaní Leverette, 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 trvajúcom 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).

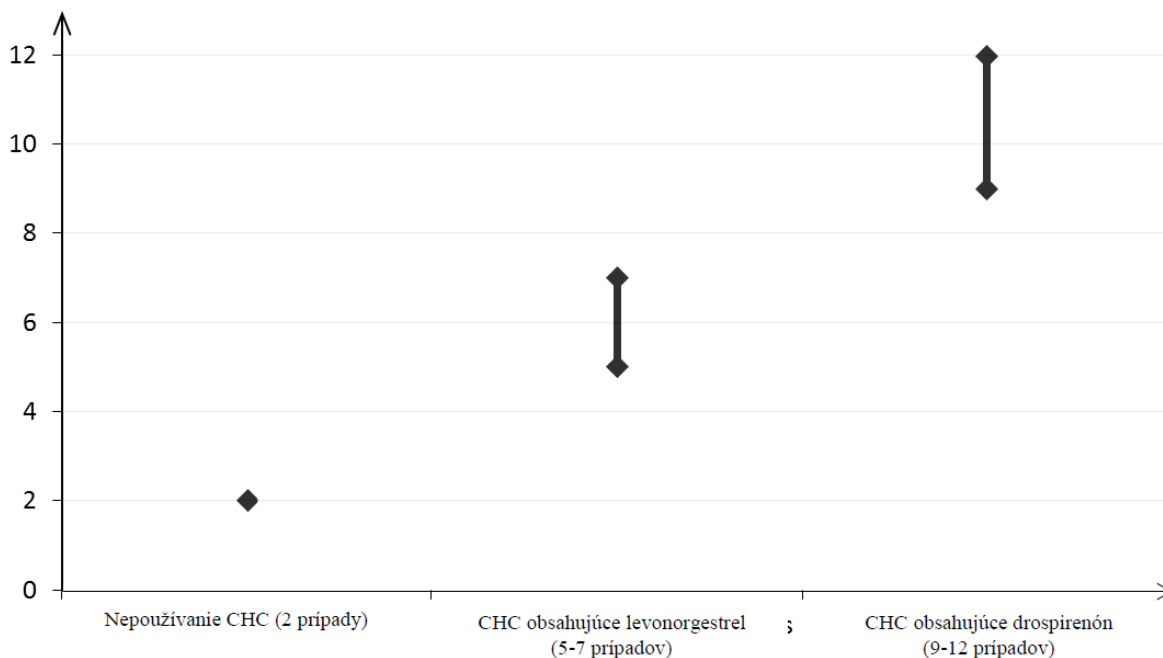
Odhaduje sa, že VTE sa vyskytne v priebehu jedného roka u približne 6¹ žien z 10 000 žien, ktoré používajú CHC obsahujúcu levonorgestrel.

V oboch prípadoch je počet výskytov VTE za rok nižší než 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

Počet prípadov
VTE



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

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

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

Rizikové faktory vzniku VTE

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

Leverette je kontraindikovaný, 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.

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

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

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

Príznaky VTE (trombóza hlbokých žíl a pľúcna embólia)

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

Príznaky trombozy hlbokých žíl (DVT) môžu zahŕňať:

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

Príznaky pľúcnej embólie (PE) môžu zahŕňať:

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

Niektoré z týchto príznakov (napríklad „dýchavičnosť“, „kašeľ“) sú nespecifické 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). Leveton je kontraindikovaný, 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	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 <i>lupus erythematosus</i> .

Príznaky ATE

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

Príznaky cievnej mozgovej príhody môžu zahŕňať:

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

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

Príznaky infarktu myokardu (MI) môžu zahŕňať:

- bolesť, nepohodlie, tlak, ťažoba, pocit stláčania alebo plnosti v hrudi, ruke alebo pod hrudnou kosťou,
- nepohodlie vyžarujúce do chrbta, čeluste, 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, pretrváva však rozdielnosť názorov na to, do akej miery sa dajú tieto nálezy pripísať následkom iných faktorov ako je sexuálne správanie a ľudský papiloma vírus (human papilloma virus, HPV).

Metaanalýza 54 epidemiologických štúdií uvádza, že sa mierne zvýšilo relatívne riziko (RR=1,24) diagnostikovania rakoviny prsníka u žien súčasne užívajúcich COC. Toto zvýšené riziko postupne klesá v priebehu 10 rokov po ukončení užívania COC. Pretože výskyt rakoviny prsníka je u žien vo veku 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. Kauzalitu 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 hornej časti brucha, zväčšenia pečene alebo prejavov intraabdominálneho krvácania u žien užívajúcich COC sa má v diferenciálnej diagnóze uvažovať o nádore 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 už existujúca hypertenzia, konštantne zvýšené hodnoty krvného tlaku alebo signifikantne zvýšený krvný tlak neodpovedajú adekvátne v priebehu užívania COC na antihypertenznú liečbu, COC sa musí vysadiť. Ak lekár uzná za vhodné, užívanie COC je možné obnoviť, ak je možné dosiahnuť normálne hodnoty krvného tlaku antihypertenznou liečbou.

V súvislosti s graviditou a užívaním COC sa hlásil výskyt alebo zhoršenie nasledujúcich stavov, ale potvrdenie súvislosti s COC nie je preukázané: žltacka 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 vrodeného a získaného angioedému.

Prerušenie užívania COC môže byť nevyhnutné pri akútnych alebo chronických poruchách pečenej funkcie až do doby, keď sa hodnoty pečenej funkcie vrátia na normálne hodnoty. Prerušenie užívania COC takisto vyžaduje recidíva cholestatickej žltacky a/alebo svrbenie súvisiace s cholestázou, ktoré sa prvý raz 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 (obsahujúcich < 0,05 mg etinylestradiolu) nutné zmeniť terapeutický režim. V každom prípade sa však ženy s diabetes mellitus musia starostlivo sledovať, najmä na začiatku užívania COC.

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

Niekedy sa môže objaviť chloazma a to najmä u žien, ktoré majú v anamnéze *chloasma gravidarum*. Ženy, ktoré majú predispozíciu na vznik chloazmy, sa majú počas užívania COC vyhýbať slnenu 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/konzultácie

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

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

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

Znížená účinnosť

Účinnosť kombinovanej perorálnej antikoncepcie Leverette v prevencii otehotnenia sa môže znížiť:

- pri vynechaní tabliet (pozri časť 4.2);
- v prípade gastrointestinálnych ťažkostí (pozri časť 4.2);
- ak sa súbežne užívajú ďalšie lieky (pozri časť 4.5)

Znížená kontrola cyklu

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

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

U niektorých žien nemusí dôjsť počas intervalu 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 dvakrát, je potrebné pred ďalším užívaním COC vylúčiť graviditu.

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

4.5 Liekové a iné interakcie

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

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

- Vplyv ďalších liekov na užívanie Leverette

Interakcie sa môžu vyskytnúť s liekmi, ktoré indukujú mikrozomálne enzýmy, čo môže viesť k zvýšenému klírensu pohlavných hormónov, čo môže spôsobiť zníženie antikoncepcnej účinnosti a/alebo viesť 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 (znižená 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, oxkarmazepín, 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 enzýmov zostáva neznámy.

Súbežné podávanie silných inhibítorov CYP3A4 môže zvýšiť plazmatické koncentrácie estrogénu alebo gestagénu, alebo oboje.

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 Leverette na iné lieky

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

- Laboratórne vyšetrenia

Užívanie antikoncepčných steroidov môže ovplyvniť výsledky niektorých laboratórnych testov, vrátane biochemických parametrov pečenej, tyreoidálnych, adrenálnych a renálnych funkcií, plazmatických koncentrácií (väzbových) proteínov napr. globulínu viažuceho kortikosteroidy a

lipidových/lipoproteínových frakcií, parametrov metabolizmu sacharidov a parametrov koagulácie a fibrinolýzy. Zmeny však zvyčajne zostávajú v rozmedzí referenčných laboratórnych hodnôt.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Leverette nie je indikovaný počas gravidity.

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

Väčšina epidemiologických štúdií však nezaznamenala ani zvýšené riziko vrodených chýb u detí narodených ženám, ktoré užívali CHC pred otehotnením, ani teratogénny vplyv antikoncepčných tabliet nedopatrením užívaných v ranej gravidite.

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

Dojčenie

Dojčenie môže byť ovplyvnené antikoncepčnými tabletami, keďže môžu znižovať množstvo materského mlieka a meniť jeho zloženie. Z tohto dôvodu sa užívanie COC vo všeobecnosti neodporúča, až kým matka dieťa úplne neodstaví od materského mlieka. Do materského mlieka sa môžu vylučovať malé množstvá antikoncepčných steroidov a/alebo ich metabolitov. Toto množstvo môže mať vplyv na dieťa.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Leverette nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásenými vedľajšími účinkami lieku Leverette 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.

Vedľajšie účinky sú uvedené vo forme tabuľky.

Nasledujúce nežiaduce účinky boli pozorované pri užívaní kombinovanej perorálnej antikoncepcie obsahujúcej etinylestradiol/levonorgestrel:

Orgánový systém	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$)	Zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$)	Frekvencia neznáma (z dostupných údajov)
Poruchy oka			neznášanlivosť kontaktných 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		
Poruchy ciev			venózna tromboembólia (VTE) arteriálna tromboembólia (ATE)	
Psychické poruchy	depresívne nálady 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	<i>erythema nodosum</i> <i>erythema multiforme</i>	

Popis vybraných nežiaducich reakcií

U žien používajúcich CHC sa pozorovalo zvýšené riziko vzniku arteriálnych a venózných trombotických a tromboembolických udalostí vrátane infarktu myokardu, cievnej mozgovej príhody, prechodných ischemických záchvatov, venózneho trombozy 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

Neboli hlásené žiadne závažné nežiaduce účinky predávkovania. Príznaky predávkovania kombinovanou perorálnou antikoncepciou môžu zahŕňať: nevoľnosť, vracanie a u mladých dievčat sa môže vyskytnúť slabé vaginálne krvácanie. Špecifické antidotá neexistujú a ďalšia liečba má byť symptomatická.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

ATC kód : G03AA07

Celkový Pearlov index (zlyhanie metódy + zlyhanie pacientky): 0,59 (95 % horná obojstranná medza spoľahlivosti: 0,85).

Antikoncepcný účinok COC je založený na spolupôsobení rôznych faktorov. Najdôležitejšie z nich sú inhibícia ovulácie a zmeny cervikálneho hlienu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Etinylestradiol

Absorpcia

Perorálne podaný etinylestradiol sa absorbuje rýchlo a úplne. Maximálna koncentrácia etinylestradiolu v sére približne 100 pg/ml sa dosiahne asi za 1 - 1,5 hodiny po užití 30 mikrogramov etinylestradiolu. V priebehu absorpcie a prvého prechodu pečeňou sa etinylestradiol v značnej miere metabolizuje, v dôsledku čoho je priemerná perorálna biologická dostupnosť asi 40-60 % (s veľkou interindividuálnou variabilitou).

Distribúcia

Etinylestradiol sa vysoko (približne 98 %), ale nešpecificky viaže na sérový albumín a indukuje zvýšenie koncentrácie globulínu viažuceho pohlavné hormóny (sex hormone binding globulin, SHBG) v sére. Absolútny distribučný objem etinylestradiolu je 5 l/kg.

Biotransformácia

Etinylestradiol je úplne metabolizovaný (metabolický plazmatický klírens 5 ml/min/kg). Vzniknuté metabolity sa vylučujú močom (40 %) a žľou/stolicou (60 %).

Etinylestradiol je reverzibilný inhibítor CYP2C19, CYP1A1 a CYP1A2 *in vitro* a tiež inhibítor založený na mechanizme CYP3A4/5, CYP2C8 a CYP2J2.

Eliminácia

Hladina etinylestradiolu v sére klesá v dvoch fázach charakterizovaných polčasmi približne 1 až 2 hodiny a približne 20 hodín, v tomto poradí. Etinylestradiol sa nevylučuje v nezmenenej forme. Metabolity etinylestradiolu sa vylučujú močom a žľou v pomere 4:6. Eliminačný polčas je približne 1 deň.

Rovnovážny stav

Hladina etinylestradiolu v sére sa po neprerušovanom užívaní tabliet s obsahom 150 mikrogramov levonorgestrelu a 30 mikrogramov etinylestradiolu zvyšuje približne o 40 %. Kvôli kolísavému terminálnemu eliminačnému polčasu zo séra a dennému podaniu, sa rovnovážne hladiny v sére dosiahnu po približne 5 dňoch užívania.

Levonorgestrel

Absorpcia

Perorálne podávaný levonorgestrel sa absorbuje rýchlo a úplne. Maximálna koncentrácia levonorgestrelu v sére približne 3-4 ng/ml sa dosiahne asi za 1 hodinu po užití 150 mikrogramov levonorgestrelu. Biologická dostupnosť po perorálnom podaní levonorgestrelu je takmer 100 %.

Distribúcia

Levonorgestrel sa viaže na sérový albumín a na globulín viažuci pohlavné hormóny (SHBG). Iba 1,5 % 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.

Biotransformácia

Levonorgestrel (LNG) sa rozsiahlo metabolizuje. Najdôležitejšie metabolické cesty sú redukcia Δ 4-3-oxoskupiny a hydroxylácia v polohách 2 α , 1 β a 16 β , po čom nasleduje konjugácia. Ďalší CYP3A4 sa podieľa na oxidačnom metabolizme LNG, ale údaje *in vitro* naznačujú, že táto metabolická cesta je menej relevantná ako redukcia a konjugácia.

Sérový klírens je približne 1,3 - 1,6 ml/min/kg.

Eliminácia

Sérové hladiny levonorgestrelu klesajú v dvoch fázach. Konečná vylučovacia fáza je charakterizovaná polčasom približne 1 hodina a asi 20 hodín, v tomto poradí. Levonorgestrel sa metabolizuje pred tým ako je vylúčený. Jeho metabolity sa vylučujú močom a žľou (stolicou) v pomere asi 1:1. Polčas vylučovania metabolitov je približne 1 deň.

Rovnovážny stav

Pri neprerušovanom užívaní tabliet Leverette, stúpnu sérové hladiny levonorgestrelu asi štvornásobne, pričom rovnovážny stav sa dosiahne v druhej polovici liečebného cyklu. Farmakokinetika levonorgestrelu je ovplyvnená hladinou SHBG v sére, ktorá sa zvýši 1,7-krát po dennom užívaní kombinovanej perorálnej antikoncepcie obsahujúcej etinylestradiol. Tento vplyv vedie k zníženiu klírensu v rovnovážnom stave o asi 0,7 ml/min/kg.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Údaje z predklinických štúdií (obvyklé štúdie všeobecnej toxicity, genotoxicity a karcinogénneho potenciálu a reprodukčnej toxicity) etinylestradiolu a levonorgestrelu nepreukazujú žiadne iné účinky, ako tie, ktoré je možné vysvetliť na základe známeho hormonálneho profilu etinylestradiolu a levonorgestrelu. 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 filmom obalené tablety (žlté):

Jadro tablety:

monohydrát laktózy
povidón K30
krospovidón typu A
stearát horečnatý

Obal:

polyvinylalkohol, čiastočne hydrolyzovaný
oxid titaničitý (E171)
makrogol 3350
mastenec (E553b)
žltý oxid železitý (E172)

Placebo filmom obalené tablety (biele):

Jadro tablety:

laktóza
povidón K30
stearát horečnatý

Filmový obal tablety:

polyvinylalkohol, čiastočne hydrolyzovaný
oxid titaničitý (E171)
magrokol 3350
mastenec (E553b)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blister Al/PVC/PVDC pretláčacia fólia

Veľkosti balenia:

1 x 21+7 filmom obalených tabliet (21 aktívnych tabliet a 7 placebo tabliet)

3 x 21+7 filmom obalených tabliet (21 aktívnych tabliet a 7 placebo tabliet)

6 x 21+7 filmom obalených tabliet (21 aktívnych tabliet a 7 placebo tabliet)

13 x 21+7 filmom obalených tabliet (21 aktívnych tabliet a 7 placebo tabliet)

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Exeltis Slovakia s.r.o.

Prievozska 4D

821 09 Bratislava

Slovenská republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

17/0028/14-S

9. DÁTUM REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 29. januára 2014

Dátum posledného predĺženia registrácie: 4. septembra 2019

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

12/2022