

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lesiplus, 3 mg + 0,02 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

24 różowe tabletki powlekane (tabletki zawierające substancje czynne):
Każda tabletki powlekana zawiera 0,02 mg etynyloestradiolu i 3 mg drospirenonu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna 44 mg

4 białe tabletki powlekane placebo (nieczynne tabletki):
Tabletki nie zawiera substancji czynnych.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: Laktoza 89,5 mg

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Tabletki zawierająca substancje czynne jest różową, okrągłą tabletką powlekaną o średnicy 5,7 mm.

Tabletki placebo jest białą, okrągłą tabletką powlekaną o średnicy 5,7 mm.

4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Antykoncepcja doustna.

Decyzja o przepisaniu produktu leczniczego Lesiplus powinna zostać podjęta na podstawie indywidualnej oceny czynników ryzyka u kobiety, zwłaszcza ryzyka żylnych chorób zakrzepowo-zatorowej oraz ryzyka żylnych chorób zakrzepowo-zatorowej związanego ze stosowaniem produktu leczniczego Lesiplus, w odniesieniu do innych złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych (patrz punkty 4.3 oraz 4.4).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Jak stosować produkt leczniczy Lesiplus

Tabletki należy przyjmować codziennie, mniej więcej o tej samej porze, popijając w razie konieczności niewielką ilością płynu, w kolejności wskazanej na blistrze. Przyjmowanie tabletek odbywa się w sposób ciągły. Należy przyjmować jedną tabletkę na dobę przez 28 kolejnych dni. Każdy kolejny blister należy rozpocząć następnego dnia po przyjęciu ostatniej tabletki z poprzedniego blistra. Krwawienie z

odstawienia rozpoczyna się przeważnie po 2-3 dniach od rozpoczęcia stosowania tabletek placebo (ostatni rząd tabletek) i może nie zakończyć się do czasu rozpoczęcia kolejnego blistra.

Jak rozpocząć stosowanie produktu Lesiplus

- Jeżeli nie stosowano antykoncepcji hormonalnej (w poprzednim miesiącu)

Przyjmowanie tabletek należy rozpocząć w 1. dniu naturalnego cyklu miesięczkowego (tzn. w pierwszym dniu krwawienia miesięczkowego).

- Zmiana ze złożonego hormonalnego produktu antykoncepcyjnego (złożony doustny środek antykoncepcyjny, system terapeutyczny dopochwowy lub system transdermalny)

Kobieta powinna rozpocząć przyjmowanie produktu leczniczego Lesiplus następnego dnia po przyjęciu ostatniej tabletki zawierającej substancje czynne poprzedniego złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego, ale nie później niż następnego dnia po zakończeniu przerwy lub po przyjęciu tabletek placebo poprzedniego złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego. W przypadku stosowania systemu terapeutycznego dopochwowego lub systemu transdermalnego, przyjmowanie produktu Lesiplus zaleca się rozpocząć w dniu usunięcia systemu, ale nie później niż w dniu, w którym należałoby zastosować kolejny system.

- Zmiana z produktu leczniczego zawierającego wyłącznie progestagen (minitabletka, iniekcje, implant) lub systemu domacicznego uwalniającego progestagen

Kobiety stosujące minitabletkę mogą rozpocząć stosowanie produktu leczniczego w dowolnym dniu cyklu (kobiety stosujące implant lub system domaciczny mogą rozpocząć stosowanie produktu leczniczego w dniu ich usunięcia, a kobiety stosujące iniekcje – w dniu planowanej kolejnej iniekcji). Niemniej jednak w takich przypadkach należy poinformować pacjentkę o konieczności stosowania dodatkowej antykoncepcji mechanicznej przez pierwsze 7 dni przyjmowania tabletek.

- Po poronieniu w pierwszym trymestrze ciąży

Kobieta może od razu rozpocząć przyjmowanie produktu leczniczego. W takim przypadku nie jest konieczne stosowanie dodatkowych metod antykoncepcyjnych.

- Po porodzie lub poronieniu w drugim trymestrze ciąży

Należy poinformować pacjentkę, że przyjmowanie tabletek należy rozpocząć między 21. a 28. dniem po porodzie lub poronieniu w drugim trymestrze ciąży. W przypadku późniejszego rozpoczęcia stosowania tabletek, należy poinformować pacjentkę o konieczności stosowania dodatkowej antykoncepcji mechanicznej przez pierwsze 7 dni przyjmowania tabletek. Jeżeli jednak wcześniej doszło do stosunku płciowego, przed rozpoczęciem przyjmowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego należy wykluczyć ciążę lub odczekać do wystąpienia pierwszego krwawienia miesięczkowego.

Kobiety karmiące piersią, patrz punkt 4.6.

Postępowanie w przypadku pominięcia tabletek

Jeśli pominięto tabletkę placebo z ostatniego (4.) rzędu blistra, należy to zignorować. Niemniej jednak, należy je usunąć z blistra, aby uniknąć przypadkowego wydłużenia okresu stosowania tabletek placebo. Poniższe informacje odnoszą się tylko do przypadku **ominięcia zastosowania tabletek zawierających substancje czynne**:

Jeżeli od czasu planowego przyjęcia tabletki upłynęło **mniej niż 24 godziny**, skuteczność ochrony antykoncepcyjnej nie uległa zmniejszeniu. Kobieta powinna przyjąć tabletkę jak najszybciej po przypomnieniu sobie o pominięciu tabletki, a kolejne tabletki powinna przyjmować o zwykłej porze.

Jeżeli od czasu planowego przyjęcia tabletki upłynęło **więcej niż 24 godziny**, skuteczność ochrony antykoncepcyjnej może być zmniejszona. W takim przypadku należy postępować zgodnie z następującymi dwiema podstawowymi zasadami:

1. Zalecany czas przerwy w stosowaniu tabletek to 4 dni. Nigdy nie należy przerywać stosowania tabletek na dłużej niż 7 dni.
2. Odpowiednie hamowanie osi podwzgórze – przysadka – jajniki następuje po 7 dniach ciągłego przyjmowania tabletek.

W oparciu o przedstawione informacje w codziennej praktyce lekarskiej można udzielać następujących informacji:

- **Dzień 1.-7.**

Pacjentka powinna przyjąć ostatnią zapomnianą tabletkę, jak tylko sobie o tym przypomni, nawet jeżeli oznacza to jednoczesne przyjęcie dwóch tabletek. Następne tabletki należy przyjmować o zwykłej porze. Ponadto przez następne 7 dni należy dodatkowo stosować antykoncepcję mechaniczną, np. prezerwatywy. Jeżeli w ciągu 7 poprzedzających dni doszło do stosunku, należy uwzględnić możliwość zajścia w ciążę. Im więcej tabletek pominięto i im mniej czasu minęło od okresu przyjmowania tabletek placebo, tym większe ryzyko zajścia w ciążę.

- **Dzień 8.-14.**

Pacjentka powinna przyjąć ostatnią zapomnianą tabletkę, jak tylko sobie o tym przypomni, nawet jeżeli oznacza to jednoczesne przyjęcie dwóch tabletek. Następne tabletki należy przyjmować o zwykłej porze. Jeżeli w ciągu 7 dni przed pominięciem tabletki stosowano właściwe dawkowanie, nie ma konieczności stosowania dodatkowych środków antykoncepcyjnych. Jeżeli pominięto więcej niż 1 tabletkę, należy przez 7 dni stosować dodatkową metodę antykoncepcji.

- **Dzień 15.-24.**

Istnieje znaczne ryzyko zmniejszenia skuteczności metody ze względu na zbliżający się okres przyjmowania tabletek placebo. Jednak odpowiednio dostosowując schemat dawkowania, można zapobiec zmniejszeniu skuteczności antykoncepcyjnej. Zastosowanie jednej z dwóch opcji przedstawionych poniżej sprawia, że nie ma konieczności stosowania dodatkowych metod antykoncepcyjnych, pod warunkiem, że przez 7 dni poprzedzających pominięcie tabletki stosowano prawidłowe dawkowanie. W przeciwnym razie kobieta powinna zastosować pierwszą z wymienionych dwóch opcji, oraz przez 7 kolejnych dni powinna także stosować dodatkową metodę antykoncepcji.

1. Pacjentka powinna przyjąć ostatnią zapomnianą tabletkę, jak tylko sobie o tym przypomni, nawet jeżeli oznacza to jednoczesne przyjęcie dwóch tabletek. Należy kontynuować przyjmowanie tabletek o zwykłej porze aż do czasu zakończenia przyjmowania tabletek zawierających substancje czynne. Należy wyrzucić 4 tabletki placebo z ostatniego rzędu. Należy od razu rozpocząć przyjmowanie tabletek z następnego blistra. Do czasu zakończenia przyjmowania tabletek zawierających substancje czynne z drugiego blistra zwykle nie występuje krwawienie z odstawienia, niemniej jednak w niektórych przypadkach w dniach, w których stosuje się tabletki, może wystąpić plamienie lub krwawienie śródcykliczne.

2. Można również zalecić kobiecie zaprzestanie przyjmowania tabletek zawierających substancje czynne z bieżącego blistra. Następnie kobieta powinna rozpocząć stosowanie tabletek placebo z ostatniego rzędu przez okres do 4 dni, wliczając te, w których pominęła przyjmowanie tabletek, a następnie rozpocząć nowy blister.

Jeżeli w okresie stosowania tabletek placebo po pominięciu tabletek nie występuje krwawienie z odstawienia, należy wziąć pod uwagę zająście w ciążę.

Zalecenia w przypadku zaburzeń żołądkowo-jelitowych

W przypadku ciężkich zaburzeń żołądkowo-jelitowych (np. wymiotów lub biegunki), może dojść do zmniejszenia wchłaniania produktu leczniczego i należy stosować dodatkowe metody antykoncepcyjne. Jeżeli w ciągu 3-4 godzin po przyjęciu tabletki zawierającej substancje czynne wystąpią wymioty, należy jak najszybciej przyjąć nową (dodatkową) tabletkę. W miarę możliwości nową tabletkę należy przyjąć w okresie do 24 godzin od zwykłej pory przyjmowania tabletki. Jeżeli upłynie ponad 24 godzin od przyjęcia tabletki, należy uwzględnić zalecenia dotyczące pominięcia dawek, przedstawione w punkcie 4.2 „Postępowanie w przypadku pominięcia tabletek”. Jeżeli kobieta nie życzy sobie zmiany schematu dawkowania, powinna przyjąć dodatkową(-e) tabletkę(-i) z nowego blistra.

W jaki sposób opóźnić wystąpienie krwawienia z odstawienia

Aby opóźnić czas wystąpienia krwawienia z odstawienia, należy pominąć tabletki placebo z bieżącego blistra i bezpośrednio przystąpić do stosowania tabletek produktu leczniczego Lesiplus z kolejnego blistra. Czas opóźnienia terminu wystąpienia krwawienia można wydłużyć, przyjmując kolejne tabletki, nawet do zakończenia stosowania tabletek zawierających substancje czynne z drugiego blistra. W czasie wydłużonego w ten sposób cyklu może wystąpić niewielkie krwawienie śródcykliczne lub plamienie. Następnie, po okresie stosowania tabletek placebo, należy wznowić przyjmowanie produktu leczniczego Lesiplus.

Kobietom, które zamierzają przesunąć termin wystąpienia krwawienia z odstawienia na inny dzień tygodnia niż w aktualnie stosowanym schemacie dawkowania, można zalecić skrócenie najbliższego okresu przyjmowania tabletek placebo o dowolną liczbę dni. Im krótsza przerwa, tym większe jest prawdopodobieństwo, że nie wystąpi krwawienie z odstawienia, natomiast w trakcie przyjmowania tabletek z kolejnego blistra może wystąpić krwawienie śródcykliczne lub plamienie (podobnie jak w przypadku opóźnienia terminu wystąpienia krwawienia).

Dodatkowe informacje dotyczące szczególnych populacji

Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy Lesiplus jest wskazany tylko po rozpoczęciu miesiączkowania.

Pacjentki w podeszłym wieku

Produkt leczniczy Lesiplus nie jest wskazany do stosowania po menopauzie.

Pacjentki z zaburzeniami czynności wątroby

Produkt leczniczy Lesiplus jest przeciwwskazany u kobiet z ciężkimi chorobami wątroby. Patrz także punkty 4.3 oraz 5.2.

Pacjentki z zaburzeniami czynności nerek

Produkt leczniczy Lesiplus jest przeciwwskazany u kobiet z ciężką niewydolnością nerek lub ostrą niewydolnością nerek. Patrz także punkty 4.3 oraz 5.2.

Sposób podania

Podanie doustne.

4.3 Przeciwwskazania

Złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych nie należy stosować w następujących przypadkach. Jeżeli którykolwiek z podanych stanów wystąpi po raz pierwszy podczas stosowania złożonego hormonalnego środka antykoncepcyjnego, należy natychmiast przerwać przyjmowanie produktu leczniczego.

- Występowanie lub ryzyko żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej (ang. venous thromboembolism, VTE)
 - o Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa - czynna (leczona przeciwzakrzepowymi produktami leczniczymi) lub przebyta żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, np. zakrzepica żył głębokich (ang. deep venous thrombosis, DVT), zatorowość płucna (ang. pulmonary embolism, PE).
 - o Znana dziedziczna lub nabyta predyspozycja do występowania żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej np. oporność na aktywowane białko C (ang. activated protein C, APC) (w tym czynnik V Leiden) niedobór antytrombiny III, niedobór białka C, niedobór białka S
 - o Rozległy zabieg operacyjny związany z długotrwałym unieruchomieniem (patrz punkt 4.4)
 - o Wysokie ryzyko żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej wskutek występowania wielu czynników ryzyka (patrz punkt 4.4).
- Występowanie lub ryzyko tętnicznych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych (ang. arterial thromboembolism, ATE)
 - o Tętniczne zaburzenia zakrzepowo-zatorowe - czynne (np. zawał mięśnia sercowego) lub objawy prodromalne (np. dławica piersiowa)
 - o Choroby naczyń mózgowych – czynny udar, przebyty udar lub objawy prodromalne w wywiadzie (np. przemijający napad niedokrwienny, ang. transient ischaemic attack, TIA)
 - o Stwierdzona dziedziczna lub nabyta skłonność do występowania tętnicznych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych np. hiperhomocysteinemia i obecność przeciwciał antyfosfolipidowych (przeciwciała antykardiolipinowe, antykoagulant toczniowy)
 - o Migrena z ogniskowymi objawami neurologicznymi w wywiadzie
 - o Wysokie ryzyko zaburzeń zakrzepowo-zatorowych tętnic z powodu występowania wielu czynników ryzyka (patrz punkt 4.4) lub występowania jednego z poważnych czynników ryzyka, takich jak:
 - cukrzyca z powikłaniami naczyniowymi
 - ciężkie nadciśnienie tętnicze
 - ciężka dyslipoproteinemia
- Aktualna lub przebyta ciężka choroba wątroby, o ile parametry czynności wątroby nie powróciły do wartości prawidłowych.
- Ciężka lub ostra niewydolność nerek.
- Aktualne lub przebyte guzy wątroby (łagodne lub złośliwe).
- Obecność lub podejrzenie obecności nowotworów złośliwych zależnych od hormonów płciowych (np. nowotwory narządów płciowych lub piersi).
- Krwawienie z dróg rodnych o nieustalonej etiologii.
- Nadwrażliwość na substancje czynne lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Lesiplus jest przeciwwskazany do jednoczesnego stosowania z produktami leczniczymi zawierającymi ombitaswir/ parytaprewir/ rytonawir i dazabuwir lub lub produkty lecznicze zawierające glekaprewir / pibrentaswir (patrz punkt 4.4 i punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ostrzeżenia

Jeśli występuje którykolwiek z poniższych stanów lub czynników ryzyka, należy omówić z pacjentką zasadność stosowania produktu leczniczego Lesiplus.

W razie pogorszenia lub wystąpienia po raz pierwszy któregokolwiek z wymienionych stanów lub czynników ryzyka kobieta powinna zgłosić się do lekarza prowadzącego, który zadecyduje, czy konieczne jest przerwanie stosowania produktu leczniczego Lesiplus.

W przypadku podejrzenia lub potwierdzenia żylnych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych bądź tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych, powinno się zaprzestać stosowania złożonych hormonalnych antykoncepcyjnych produktów leczniczych. Jeśli pacjentka rozpoczęła terapię przeciwzakrzepowymi produktami leczniczymi, powinna zastosować inną metodę antykoncepcji, ze względu na ryzyko teratogennego działania przeciwzakrzepowych produktów leczniczych (kumaryny).

Zaburzenia krążenia

Ryzyko żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych

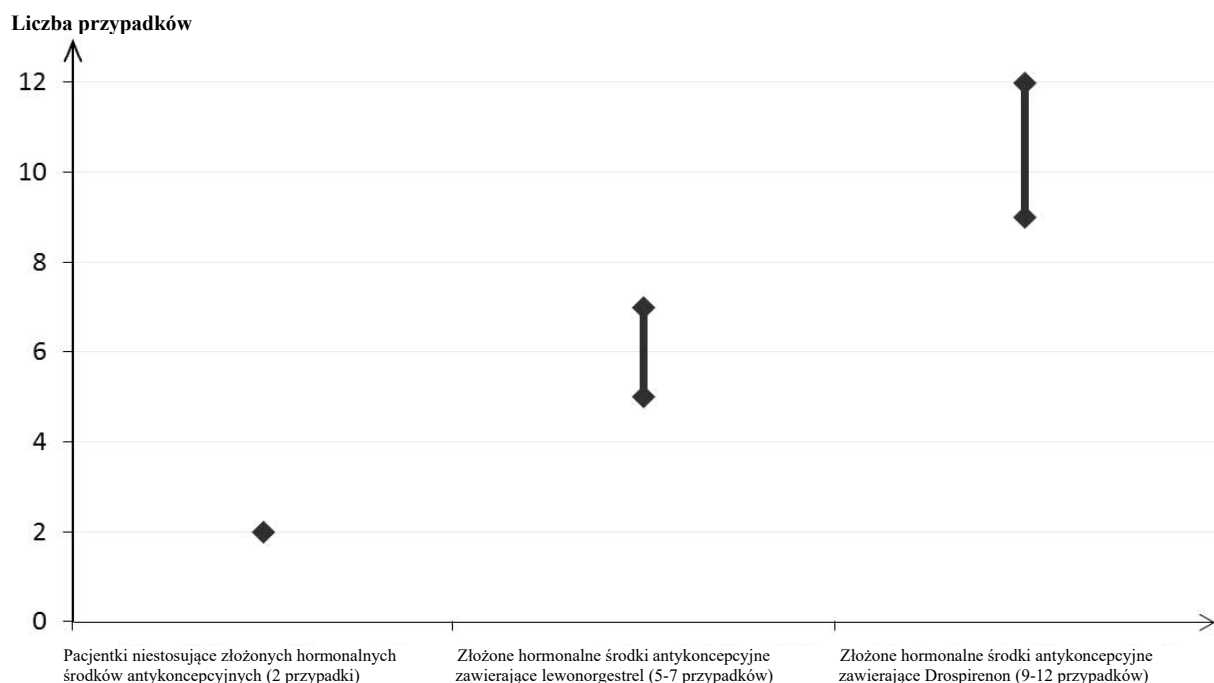
Stosowanie jakichkolwiek złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych wiąże się ze zwiększonym ryzykiem żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych w porównaniu do sytuacji, gdy terapia nie jest stosowana. **Stosowanie produktów zawierających lewonorgestrel, norgestimat lub noretisteron jest związane z najmniejszym ryzykiem żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych. Stosowanie innych produktów, takich jak produkt leczniczy Lesiplus może być związane z dwukrotnie większym ryzykiem. Decyzja o zastosowaniu produktu spoza grupy najmniejszego ryzyka żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych powinna zostać podjęta wyłącznie po rozmowie z pacjentką, w celu zapewnienia, że rozumie ona ryzyko żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych związane z produktem leczniczym Lesiplus jak obecne czynniki ryzyka wpływają na to ryzyko oraz, że ryzyko żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych jest największe w pierwszym roku stosowania. Istnieją pewne dowody, świadczące, że ryzyko zwiększa się, gdy złożone hormonalne środki antykoncepcyjne są przyjmowane ponownie po przerwie w stosowaniu wynoszącej 4 tygodnie lub więcej.**

U około 2 na 10 000 kobiet, które nie stosują złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych i nie są w ciąży, w okresie roku rozwinie się żylna choroba zakrzepowo-zatorowa. Jakkolwiek ryzyko to może być znacznie wyższe, w zależności od czynników ryzyka występujących u danej pacjentki (patrz poniżej).

Szacuje się¹, że spośród 10 000 kobiet, które stosują złożone hormonalne środki antykoncepcyjne zawierające drospirenon, u około 9 do 12 kobiet w okresie roku rozwinie się żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, w porównaniu do około 6² kobiet stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne zawierające lewonorgestrel. W obydwu sytuacjach, liczba przypadków żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych przypadających na okres roku jest mniejsza niż oczekiwana liczba przypadków u kobiet w ciąży lub w okresie poporodowym.

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa może być śmiertelna w 1-2% przypadków.

Liczba przypadków żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej przypadających na 10 000 kobiet w okresie roku



U kobiet stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne niezwykle rzadko zgłaszano przypadki zakrzepicy w innych naczyniach krwionośnych, np. wątrobowych, krezkowych, nerkowych lub żyłach i tętnicach siatkówki.

¹ Częstość została oszacowana na podstawie wszystkich dostępnych danych epidemiologicznych, z wykorzystaniem relatywnego ryzyka dla różnych produktów leczniczych w porównaniu do złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych zawierających lewonorgestrel.

² Punkt środkowy z zakresu od 5 do 7 na 10 000 kobiet w okresie roku, w oparciu o relatywne ryzyko wynoszące około 2,3 do 3,6 dla złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych zawierających lewonorgestrel w porównaniu do sytuacji, gdy terapia nie jest stosowana.

Czynniki ryzyka żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej

Ryzyko żylnych powikłań zakrzepowo-zatorowych u pacjentek stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne może znacząco wzrosnąć w przypadku występowania dodatkowych czynników ryzyka, szczególnie, jeśli występuje kilka czynników ryzyka jednocześnie (patrz tabela).

Stosowanie produktu leczniczego Lesiplus jest przeciwwskazane, jeśli u pacjentki występuje jednocześnie kilka czynników ryzyka, zwiększających ryzyko zakrzepicy żylnych (patrz punkt 4.3). Jeśli u kobiety występuje więcej niż jeden czynnik ryzyka, możliwe jest, że zwiększenie ryzyka jest większe niż suma pojedynczych czynników – w tym przypadku należy ocenić całkowite ryzyko żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej. Jeśli ocena stosunku korzyści do ryzyka jest negatywna, nie należy przepisywać złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych (patrz punkt 4.3).

Tabela: Czynniki ryzyka żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej

Czynnik ryzyka	Uwagi
Otyłość (wskaźnik masy ciała (BMI) powyżej 30 kg/m ²)	Ryzyko istotnie zwiększa się ze wzrostem BMI. Jest to szczególnie istotne do oceny, jeśli występują również inne czynniki ryzyka.

<p>Długotrwałe unieruchomienie, rozległy zabieg operacyjny, jakikolwiek zabieg operacyjny w obrębie kończyn dolnych lub miednicy, zabieg neurochirurgiczny lub poważny uraz</p> <p>Uwaga: tymczasowe unieruchomienie, w tym podróż samolotem >4 godzin może również stanowić czynnik ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, szczególnie u kobiet ze współistniejącymi innymi czynnikami ryzyka.</p>	<p>W powyższych sytuacjach zaleca się przerwanie stosowania plastrów, tabletek, systemu dopochwowego na co najmniej 4 tygodnie przed planowanym zabiegiem chirurgicznym i nie wznawianie stosowania produktu przed upływem dwóch tygodni od czasu powrotu do sprawności ruchowej. Należy stosować inną metodę antykoncepcji, aby uniknąć niezamierzonego zajścia w ciążę. Należy rozważyć leczenie przeciwzakrzepowe, jeśli stosowania produktu leczniczego Lesiplus nie przetrwano odpowiednio wcześniej.</p>
<p>Dodatni wywiad rodzinny (występowanie żylnych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych u rodzeństwa bądź rodziców, szczególnie w stosunkowo młodym wieku, np. przed 50 rokiem życia).</p>	<p>Jeśli podejrzewa się predyspozycję genetyczną, przed podjęciem decyzji o stosowaniu złożonego hormonalnego środka antykoncepcyjnego kobieta powinna zostać skierowana na konsultację u specjalisty</p>
<p>Inne schorzenia związane z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową</p>	<p>Nowotwór, toczeń rumieniowaty układowy, zespół hemolityczno-mocznicowy, przewlekłe zapalne choroby jelit (np. choroba Leśniowskiego-Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego) oraz niedokrwistość sierpowatokrwinkowa</p>
<p>Wiek</p>	<p>Szczególnie w wieku powyżej 35 lat</p>

Nie osiągnięto konsensusu, co do możliwej roli żylaków oraz zakrzepowego zapalenia żył powierzchniowych na wystąpienie lub progresję żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej.

Należy uwzględnić zwiększone ryzyko wystąpienia choroby zakrzepowo-zatorowej w ciąży oraz w szczególności w 6-tygodniowym okresie poporodowym („Płodność, ciąża i laktacja” patrz punkt 4.6).

Objawy żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (zakrzepicy żył głębokich oraz zatorowości płucnej)

Należy poinformować pacjentkę, że w razie wystąpienia następujących objawów należy natychmiast zgłosić się do lekarza i powiedzieć personelowi medycznemu, że stosuje się złożone hormonalne środki antykoncepcyjne.

Objawy zakrzepicy żył głębokich (ang. deep vein thrombosis, DVT) mogą obejmować:

- obrzęk nogi i (lub) stopy lub obrzęk wzdłuż żyły w nodze;
- ból lub tkliwość w nodze, które mogą być odczuwane wyłącznie w czasie stania lub chodzenia;
- zwiększona temperatura w zmienionej chorobowo nodze; czerwona lub przebarwiona skóra nogi.

Objawy zatorowości płucnej (ang. pulmonary embolism, PE) mogą obejmować:

- nagły napad niewyjaśnionego spłycenia oddechu lub przyspieszenia oddechu;
- nagły napad kaszlu, który może być połączony z krwiopluciem;
- ostry ból w klatce piersiowej;
- ciężkie zamroczenie lub zawroty głowy;

- przyspieszone lub nieregularne bicie serca.

Niektóre z tych objawów (np. „spłycenie oddechu”, „kaszel”) są niespecyficzne i mogą być niepoprawnie zinterpretowane jako występujące częściej lub mniej poważne stany (np. zakażenia układu oddechowego). Inne objawy zamknięcia naczyń mogą obejmować: nagły ból, obrzęk oraz lekko niebieskie przebarwienie kończyn.

Jeżeli zamknięcie naczyń wystąpi w oku, objawy mogą obejmować bezbolesne zaburzenia widzenia, które mogą przekształcić się w utratę widzenia. W niektórych przypadkach utrata widzenia może nastąpić niemal natychmiast.

Ryzyko tętnicznych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych

Badania epidemiologiczne wykazały związek pomiędzy stosowaniem hormonalnych środków antykoncepcyjnych, a zwiększonym ryzykiem tętnicznych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych (zawału mięśnia sercowego) lub incydentów naczyniowo-mózgowych (np. przemijającego napadu niedokrwinnego, udaru). Przypadki tętnicznych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych mogą być śmiertelne.

Czynniki ryzyka tętnicznych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych

Ryzyko wystąpienia tętnicznych powikłań zakrzepowo-zatorowych lub napadów naczyniowo-mózgowych u pacjentek stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne jest zwiększone u kobiet, u których występują czynniki ryzyka (patrz tabela). Stosowanie produktu leczniczego Lesiplus jest przeciwwskazane, jeżeli u pacjentki występuje jeden poważny lub jednocześnie kilka czynników ryzyka tętnicznych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych, które stawiają pacjentkę w grupie wysokiego ryzyka zakrzepicy tętnicznej (patrz punkt 4.3). Jeśli u kobiety występuje więcej niż jeden czynnik ryzyka, możliwe jest, że zwiększenie ryzyka jest większe niż suma pojedynczych czynników – w tym przypadku należy ocenić całkowite ryzyko. Jeśli ocena stosunku korzyści do ryzyka jest negatywna, nie należy przepisywać złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych (patrz punkt 4.3).

Tabela: Czynniki ryzyka tętnicznych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych

Czynnik ryzyka	Uwagi
Wiek	Szczególnie w wieku powyżej 35 lat
Palenie	Należy dokładnie pouczyć kobiety, aby nie paliły, jeśli zamierzają stosować złożone hormonalne środki antykoncepcyjne. Kobiety w wieku powyżej 35 lat, które nie zaprzestały palenia, należy dokładnie pouczyć, aby stosowały inną metodę antykoncepcji.
Nadciśnienie tętnicze	
Otyłość (wskaźnik masy ciała (BMI) powyżej 30 kg/m ²);	Ryzyko istotnie wzrasta wraz ze wzrostem BMI. Jest to szczególnie ważne dla kobiet, u których występują również inne czynniki ryzyka
Dodatni wywiad rodzinny (występowanie tętnicznych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych u rodzeństwa bądź rodziców, szczególnie w stosunkowo młodym wieku, np. przed 50 rokiem życia).	Jeśli podejrzewa się predyspozycję genetyczną, przed podjęciem decyzji o stosowaniu złożonego hormonalnego środka antykoncepcyjnego kobieta powinna zostać skierowana na konsultację u specjalisty
Migrena	Zwiększenie częstości występowania lub nasilenia migreny w trakcie stosowania złożonych hormonalnych środków

	antykoniecznych (która może zapowiadać wystąpienie incydentu naczyniowo-mózgowego) może być powodem do natychmiastowego przerwania stosowania
Inne schorzenia związane ze zdarzeniami niepożądanymi w obrębie naczyń	Cukrzyca, hiperhomocysteinemia, wady zastawkowe serca, migotanie przedsionków, dyslipoproteinemia oraz toczeń rumieniowaty układowy.

Objawy tętnicznych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych

Należy poinformować pacjentkę, że w razie wystąpienia następujących objawów należy natychmiast zgłosić się do lekarza i powiedzieć personelowi medycznemu, że stosuje się złożone hormonalne środki antykoncepcyjne.

Objawy napadu naczyniowo-mózgowego mogą obejmować:

- nagłe zdrętwienie lub osłabienie twarzy, rąk lub nóg, szczególnie po jednej stronie ciała;
- nagłe trudności z chodzeniem, zawroty głowy, utratę równowagi lub koordynacji;
- nagłe splątanie, trudności z mówieniem lub rozumieniem;
- nagłe zaburzenia widzenia w jednym oku lub obydwu oczach;
- nagłe, ciężkie lub długotrwałe bóle głowy bez przyczyny;
- utratę przytomności lub omdlenie z drgawkami lub bez drgawek.

Przejściowe objawy sugerujące, że zdarzenie jest przemijającym napadem niedokrwiennym (ang. transient ischaemic attack, TIA).

Objawy zawału serca (ang. myocardial infarction, MI) mogą być następujące:

- ból, uczucie dyskomfortu, ociężałość, uczucie ściskania lub pełności w klatce piersiowej, ramieniu lub poniżej mostka;
- uczucie dyskomfortu promieniujące do pleców, szczęki, gardła, ramienia, żołądka;
- uczucie pełności, niestrawności lub zadławienia;
- pocenie się, nudności, wymioty lub zawroty głowy;
- skrajne osłabienie, niepokój lub spłycenie oddechu;
- przyspieszone lub nieregularne bicie serca.

Należy rozważyć możliwość leczenia przeciwzakrzepowego. Kobiety stosujące złożone doustne środki antykoncepcyjne należy pouczyć o konieczności powiadomienia lekarza prowadzącego w przypadku zauważenia objawów wskazujących na zakrzepicę. W przypadku podejrzenia lub rozpoznania zakrzepicy należy zaprzestać stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych. Ze względu na działanie teratogenne przeciwzakrzepowych produktów leczniczych (pochodnych kumaryny) należy zastosować inne, skuteczne metody zapobiegania ciąży.

Nowotwory

Wyniki niektórych badań epidemiologicznych wskazują, że długotrwałe (> 5 lat) stosowanie złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych może zwiększać ryzyko wystąpienia raka szyjki macicy. Tym niemniej trwają spory dotyczące znaczenia czynników dodatkowych, np. zachowań seksualnych oraz innych, takich jak zakażenia wirusem brodawczaka ludzkiego (ang. *Human Papilloma Virus*, HPV).

W metaanalizie 54 badań epidemiologicznych wykazano nieznaczne zwiększenie ryzyka względnego (ang. Relative Risk, RR = 1,24) rozpoznania raka piersi u kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne. Zwiększone ryzyko stopniowo zanika w ciągu 10 lat od zakończenia przyjmowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego. Ponieważ rak piersi rzadko występuje u kobiet, które nie ukończyły 40 lat, wzrost liczby rozpoznania tego nowotworu u kobiet aktualnie lub niedawno stosujących złożony doustny środek antykoncepcyjny jest niewielki w stosunku do całkowitego ryzyka wystąpienia

raka piersi. We wspomnianych badaniach nie dostarczono dowodów na istnienie związku przyczynowo-skutkowego. Obserwowany zespół czynników zwiększonego ryzyka może wynikać z wcześniejszego rozpoznania raka piersi u kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne, działania biologicznego złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych lub obu tych czynników łącznie. U kobiet, które stosowały złożone doustne środki antykoncepcyjne, częściej rozpoznaje się raka piersi o mniejszym zaawansowaniu klinicznym w porównaniu z kobietami, które nigdy nie stosowały tych środków.

U pacjentek stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne rzadko opisywano występowanie łagodnych nowotworów wątroby oraz, z jeszcze mniejszą częstością, złośliwych nowotworów wątroby. W pojedynczych przypadkach tego typu nowotwory prowadziły do wystąpienia zagrażających życiu krwotoków do jamy brzusznej. Dlatego w rozpoznaniu różnicowym w razie wystąpienia silnego bólu w nadbrzuszu, powiększenia wątroby lub objawów krwotoku do jamy brzusznej u kobiet przyjmujących złożone doustne środki antykoncepcyjne należy uwzględniać nowotwory wątroby.

Podczas stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych zawierających większe dawki hormonów (50 µg etynyloestradiolu) zmniejsza się ryzyko wystąpienia raka endometrium oraz raka jajnika. Nie potwierdzono, czy dotyczy to również złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych zawierających mniejsze dawki hormonów.

Zwiększenie aktywności ALAT

W czasie badań klinicznych pacjentów z wirusowym zapaleniem wątroby typu C (WZW C) leczonych produktami leczniczymi zawierającymi ombitaswir/ parytaprewir/ rytonawir i dazabuwir z rybawiryną lub bez rybawiryny (patrz punkt 4.4 i punkt 4.5) wystąpiło zwiększenie aktywności ALAT w surowicy większe ponad pięciokrotnie niż górna granica normy. Takie zwiększenie aktywności ALAT występowało istotnie częściej w podgrupie pacjentek przyjmujących produkty lecznicze zawierające etynyloestradiol, takie jak złożone hormonalne środki antykoncepcyjne (patrz punkty 4.3. i 4.5) oraz przyjmujących glekaprewir/pibrentazwir.

Inne zaburzenia

Składową progestagenową produktu leczniczego Lesiplus jest substancja o działaniu antagonistycznym wobec aldosteronu, o właściwościach oszczędzających potas. W większości przypadków nie należy spodziewać się zwiększenia stężenia potasu. Tym niemniej w badaniu klinicznym, dotyczącym pacjentek z niewielkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek, stosujących jednocześnie produkty lecznicze oszczędzające potas, u kilku z nich stwierdzono niewielkie, ale nieznaczące zwiększenie stężenia potasu w surowicy w trakcie przyjmowania drospirenonu. Dlatego u pacjentek z niewydolnością nerek oraz stężeniem potasu w pobliżu górnej granicy normy przed rozpoczęciem stosowania i szczególnie w przypadku jednoczesnego stosowania produktów leczniczych oszczędzających potas zaleca się kontrolę stężenia potasu w surowicy podczas pierwszego cyklu leczenia. Patrz również punkt 4.5.

U kobiet z hipertriglicydemią lub dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku hipertriglicydemii może występować zwiększone ryzyko zapalenia trzustki podczas stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych.

Wprawdzie u wielu kobiet przyjmujących złożone doustne środki antykoncepcyjne opisywano niewielkie wyższe ciśnienia tętnicze krwi, jednak rzadko były one klinicznie istotne. Jedynie w takich przypadkach uzasadnione jest natychmiastowe zaprzestanie stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych. Jeżeli podczas stosowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego u kobiety z wcześniej występującym nadciśnieniem tętniczym stwierdza się stale zwiększone ciśnienie tętnicze lub znaczne zwiększenie ciśnienia tętniczego, niereagujące na leczenie przeciwnadciśnieniowe, konieczne jest

zaprzestanie stosowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego. W uzasadnionych przypadkach można ponownie rozpocząć stosowanie złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych u pacjentek, u których pod wpływem leczenia przeciwnadciśnieniowego uzyskano normalizację wartości ciśnienia tętniczego krwi.

Zarówno w okresie ciąży, jak i podczas stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych opisywano występowanie następujących stanów lub pogorszenie ich przebiegu, jednak nie potwierdzono istnienia związku ze stosowaniem złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych: żółtaczka i (lub) świąd związane z zastojem żółci, kamica żółciowa, porfiria, toczeń rumieniowaty układowy, zespół hemolityczno-mocznicowy, płasawica Sydenhama, opryszczka ciężarnych, utrata słuchu związana z otosklerozą.

U kobiet z wrodzonym obrzękiem naczynioruchowym egzogenne estrogeny mogą wywołać lub nasilić objawy obrzęku naczynioruchowego.

Ostre lub przewlekłe zaburzenia czynności wątroby niekiedy wymagają przerwania stosowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego do czasu powrotu parametrów czynności wątroby do wartości prawidłowych. Nawrót żółtaczki cholestazy i (lub) świądu związanego z zastojem żółci, które występowały w czasie ciąży bądź podczas przyjmowania hormonów płciowych wymaga zaprzestania stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych.

Wprawdzie złożone doustne środki antykoncepcyjne mogą wpływać na oporność tkanek na insulinę oraz na tolerancję glukozy, jednak nie dowiedziono konieczności zmiany schematu leczenia przeciwcukrzycowego u osób otrzymujących złożone doustne środki antykoncepcyjne, zawierające małą dawkę estrogenów (<0,05 mg etynyloestradiolu). Tym niemniej należy starannie kontrolować stan pacjentek z cukrzycą, szczególnie w początkowym okresie stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych.

Opisywano przypadki nasilenia padaczki, choroby Leśniowskiego - Crohna oraz wrzodziejącego zapalenia jelita grubego podczas stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych.

Obniżony nastrój i depresja to dobrze znane działania niepożądane stosowania hormonalnych środków antykoncepcyjnych (patrz punkt 4.8). Depresja może mieć ciężki przebieg i jest dobrze znanym czynnikiem ryzyka zachowań samobójczych i samobójstw. Jeśli u pacjentki wystąpią zmiany nastroju lub objawy depresji, również krótko po rozpoczęciu leczenia, zaleca się, aby skonsultowała się z lekarzem.

Niekiedy może wystąpić ostuda, zwłaszcza u kobiet, u których w przeszłości wystąpiła ostuda ciążowa. Kobiety predysponowane do występowania ostudy powinny unikać ekspozycji na promieniowanie słoneczne i ultrafioletowe w okresie stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych.

Każda różowa tabletkę tego produktu leczniczego zawiera 44 mg laktozy jednowodnej, każda biała tabletkę zawiera 89,5 mg laktozy. Pacjentki z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinny stosować tego produktu leczniczego.

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, co oznacza, że produkt leczniczy praktycznie nie zawiera sodu.

Badanie lekarskie i (lub) konsultacja

Przed rozpoczęciem lub wznowieniem stosowania produktu leczniczego Lesiplus należy zebrać kompletny wywiad lekarski (w tym wywiad rodzinny) i sprawdzić, czy pacjentka nie jest w ciąży. Należy wykonać pomiar ciśnienia tętniczego oraz przeprowadzić badanie fizykalne, biorąc pod uwagę

przeciwwskazania (patrz punkt 4.3) oraz ostrzeżenia (patrz punkt 4.4). Ważne jest zwrócenie uwagi kobiety na informacje dotyczące zakrzepicy żył i tętnic, w tym na ryzyko stosowania produktu leczniczego Lesiplus w porównaniu z innymi złożonymi hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi, objawy żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej oraz zaburzeń zakrzepowo-zatorowych tętnic, znane czynniki ryzyka oraz co należy robić w przypadku podejrzenia zakrzepicy.

Należy również zalecić kobiecie uważne zapoznanie się z ulotką dla pacjenta i stosowanie się do zamieszczonych tam wskazówek. Częstość oraz rodzaj badań należy ustalić zgodnie z obowiązującymi wytycznymi, uwzględniając różnice osobnicze.

Należy wyjaśnić kobiecie, że środki antykoncepcyjne nie chronią przed zakażeniem wirusem HIV (AIDS) ani innymi chorobami przenoszonymi drogą płciową.

Zmniejszenie skuteczności

Skuteczność złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych może ulec zmniejszeniu w przypadku np. pominięcia tabletek zawierających substancje czynne (patrz punkt 4.2), zaburzeń żołądkowo-jelitowych podczas stosowania tabletek zawierających substancje czynne (patrz punkt 4.2) lub jednoczesnego stosowania innych produktów leczniczych (patrz punkt 4.5).

Zaburzenia cyklu miesiączkowego

Podczas stosowania wszystkich złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych mogą wystąpić nieregularne krwawienia (plamienia lub krwawienia śródcykliczne), zwłaszcza w pierwszych miesiącach stosowania tabletek. Dlatego ocena nieregularnych krwawień może być miarodajna dopiero po upływie okresu adaptacyjnego o długości odpowiadającej około 3 cyklom.

Jeżeli krwawienia śródcykliczne utrzymują się lub występują u kobiety, u której uprzednio występowały regularne cykle miesiączkowe, należy rozważyć etiologię niehormonalną i przeprowadzić odpowiednią diagnostykę w celu wykluczenia nowotworów złośliwych lub ciąży. Diagnostyka ta może obejmować wyłyżeczkowanie jamy macicy.

U niektórych kobiet w okresie stosowania tabletek placebo nie występują krwawienia z odstawienia. Jeżeli złożony doustny środek antykoncepcyjny przyjmowano zgodnie z zaleceniami opisanymi w punkcie 4.2, prawdopodobieństwo, że kobieta zaszła w ciążę jest niewielkie. Tym niemniej jeżeli nie stosowano złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego zgodnie z zaleceniami, a w okresie przyjmowania tabletek placebo nie wystąpiło krwawienie z odstawienia lub jeżeli nie wystąpiły dwa kolejne krwawienia z odstawienia, przed kontynuacją stosowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego należy wykluczyć ciążę.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Uwaga: W celu zidentyfikowania potencjalnych interakcji należy zapoznać się z informacjami dotyczącymi produktów przepisywanych do jednoczesnego stosowania.

- Interakcje farmakodynamiczne

Skojarzone stosowanie produktów leczniczych zawierających ombitaswir/ parytaprewir/ rytonawir i dazabuwir z rybawiryną lub bez rybawiryny oraz glekaprewir / pibrentaswir może zwiększyć ryzyko zwiększenia aktywności ALAT (patrz punkty 4.3. i 4.5).

Dlatego pacjentki, które stosują Lesiplus muszą je zastąpić innymi metodami zapobiegania ciąży (np. środki antykoncepcyjne zawierające wyłącznie progestagen lub metody niehormonalne) przed

rozpoczęciem terapii tym skojarzeniem leków. Lesiplus może być ponownie zastosowany po upływie 2 tygodni od zakończenia leczenia tym skojarzeniem leków.

- Działania innych produktów leczniczych na produkt Lesiplus

Mogą wystąpić interakcje z produktami leczniczymi indukującymi enzymy mikrosomalne w postaci zwiększenia klirensu hormonów co może prowadzić do krwawienia śródcyklicznego i (lub) nieskuteczności antykoncepcji.

Postępowanie

Indukcja enzymów może wystąpić po kilku dniach leczenia. Maksymalna indukcja enzymów występuje w ciągu kilku tygodni. Po zaprzestaniu leczenia indukcja enzymów może się utrzymywać przez około 4 tygodnie.

Leczenie krótkoterminowe

Kobiety leczone produktami leczniczymi indukującymi enzymy powinny stosować mechaniczną lub inną metodę antykoncepcji oprócz złożonego doustnego produktu antykoncepcji. Dodatkowe metody muszą być stosowane podczas całego okresu terapii skojarzonej oraz przez 28 dni po zakończeniu leczenia. Jeśli leczenie to trwa dłużej niż koniec przyjmowania tabletek zawierających substancję czynną z bieżącego opakowania złożonego doustnego produktu antykoncepcyjnego, należy pominąć tabletki placebo i rozpocząć przyjmowanie tabletek z następnego opakowania.

Leczenie długoterminowe

U kobiet długotrwale przyjmujących produkty lecznicze indukujące enzymy wątrobowe zaleca się stosowanie innej, niehormonalnej metody zapobiegania ciąży.

Następujące interakcje opisywano w literaturze.

*Produkty lecznicze zwiększające klirens złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych (zmniejszające skuteczność poprzez indukcję enzymów) np. barbiturany, bosentan, karbamazepina, fenytoina, prymidon, ryfampicyna, produkt leczniczy stosowany w leczeniu zakażeń wirusem HIV rytonawir, newirapina, efawirenz, prawdopodobnie również felbamat, gryzeofulwina, okskarbamazepina, topirammat oraz produktów ziołowych zawierających ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*).*

Produkty lecznicze wywierające wpływ na klirens złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych
Równoczesne stosowanie złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych z inhibitorami proteazy HIV i nienukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy, włączając połączenie z inhibitorami HCV, może zwiększać lub zmniejszać stężenie estrogenów lub progestagenów w osoczu. W niektórych przypadkach zmiany te mogą mieć znaczenie kliniczne. Dlatego też przepisując równoczesne stosowanie produktów leczniczych przeciwko HIV/HCV należy wziąć pod uwagę możliwe interakcje oraz odpowiednie zalecenia. W przypadku wątpliwości, u kobiet, podczas terapii inhibitorami proteazy lub nienukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy należy stosować dodatkową, mechaniczną metodę antykoncepcji.

Główne metabolity drospirenonu w ludzkim osoczu są wytwarzane bez udziału układu enzymatycznego cytochromu P450. Tak więc istnieje jedynie ograniczone prawdopodobieństwo, że inhibitory tego układu enzymatycznego wpływają na metabolizm drospirenonu.

Produkty lecznicze zmniejszające klirens złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych (inhibitory enzymów)

Równoczesne stosowanie silnych inhibitorów CYP3A4 może zwiększać stężenie estrogenów lub progestagenów lub obu substancji w osoczu.

W wielodawkowym badaniu z zastosowaniem połączenia drospirenon (3mg/dobę)/etynyloestradiol (0,02 mg/dobę) dodanie silnego inhibitora CYP3A4, ketokonazolu przez 10 dni, spowodowało wzrost AUC (0-24h) drospirenonu i etynyloestradiolu odpowiednio 2,7 i 1,4 krotnie.

Dawka etorykoksylu wynosząca 60 do 120 mg/dobę podawana równocześnie ze złożoną antykoncepcją doustną zawierającą 0,035 mg etynyloestradiolu, spowodowała zwiększenie stężenia etynyloestradiolu w osoczu od 1,4 do 1,6 krotnie.

- Działania produktu leczniczego Lesiplus na inne produkty lecznicze

Złożone doustne produkty antykoncepcyjne mogą wpływać na metabolizm innych substancji czynnych. Zatem stężenia osoczowe jak i tkankowe mogą zarówno zwiększyć się (np. cyklosporyny) jak i ulec zmniejszeniu (np. lamotrygina).

Na podstawie analizy interakcji *in vivo* w grupie ochotniczek, leczonych omeprazolem, symwastatyną oraz midazolamem jako substratami markerowymi stwierdzono, że ryzyko klinicznie istotnego wpływu drospirenonu w dawce 3 mg na przemiany metaboliczne innych substancji aktywnych szlakiem cytochromu P450 jest mało prawdopodobny.

Dane kliniczne sugerują, że etynyloestradiol spowalnia klirens substratów CYP1A2, co prowadzi do niewielkiego (np. tiklopidyna) lub umiarkowanego (np. tizanidyna) zwiększenia ich stężenia w osoczu.

- Inne rodzaje interakcji

U pacjentek bez niewydolności nerek, podczas jednoczesnego stosowania drospirenonu oraz inhibitorów konwertazy angiotensyny lub niesteroidowych leków przeciwzapalnych nie wykazano istotnego wpływu na stężenie potasu w surowicy. Niemniej jednak nie prowadzono badań dotyczących leczenia produktem leczniczym Lesiplus oraz antagonistami aldosteronu lub lekami moczopędnymi oszczędzającymi potas. W takich przypadkach podczas pierwszego cyklu leczenia należy oznaczyć stężenie potasu w surowicy. Patrz również punkt 4.4.

- Wyniki badań laboratoryjnych

Steroidowe produkty antykoncepcyjne mogą wpływać na wyniki niektórych badań laboratoryjnych, np. parametrów biochemicznych czynności wątroby, tarczycy, nadnerczy i nerek, stężenia osoczowe białek (nośnikowych), np. globuliny wiążącej kortykosteroidy oraz stężenia frakcji lipidów lub lipoprotein, parametry metabolizmu węglowodanów i wskaźniki krzepnięcia oraz fibrynolizy. Zmienione wyniki badań laboratoryjnych zazwyczaj pozostają w granicach wartości prawidłowych. Drospirenon wywołuje zwiększenie aktywności reninowej osocza i, dzięki niewielkiemu działaniu antagonistycznemu wobec mineralokortykosteroidów, zwiększenie stężenia aldosteronu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Stosowanie produktu leczniczego Lesiplus nie jest wskazane u kobiet w ciąży.

Jeżeli kobieta zajdzie w ciążę podczas stosowania produktu leczniczego Lesiplus, powinna natychmiast przerwać jego stosowanie. W szeroko zakrojonych badaniach epidemiologicznych nie stwierdzono zwiększenia ryzyka wad rozwojowych u dzieci kobiet, które przed zajściem w ciążę stosowały złożone doustne środki antykoncepcyjne, ani działania teratogennego w sytuacji kiedy kobiety nieumyślnie stosowały złożone doustne środki antykoncepcyjne w czasie ciąży.

W badaniach na zwierzętach stwierdzono działania niepożądane w okresie ciąży i karmienia piersią (patrz punkt 5.3). Na podstawie dostępnych danych pochodzących z badań na zwierzętach nie można wykluczyć działań niepożądanych ze względu na działanie hormonalne substancji czynnych. Tym niemniej powszechne doświadczenie kliniczne dotyczące stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych w okresie ciąży nie wskazuje na występowanie rzeczywistych działań niepożądanych u ludzi.

Dostępne dane dotyczące stosowania produktu leczniczego Lesiplus u kobiet w ciąży są zbyt ograniczone, by przesądzać o stwierdzeniu braku wpływu produktu leczniczego Lesiplus na przebieg ciąży oraz stan zdrowia płodu lub noworodka. Do chwili obecnej brak istotnych danych epidemiologicznych.

Podjmując decyzję o ponownym rozpoczęciu stosowania produktu leczniczego Lesiplus należy wziąć pod uwagę, zwiększone ryzyko żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej u kobiet w okresie poporodowym (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Karmienie piersią

Złożone doustne środki antykoncepcyjne mogą wpływać na laktację, zmniejszając ilość i zmieniając skład mleka kobiety; dlatego na ogół nie należy zalecać stosowania doustnych środków antykoncepcyjnych do czasu zakończenia karmienia piersią. Niewielkie ilości steroidowych środków antykoncepcyjnych i (lub) ich metabolitów mogą przenikać do mleka kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne. Takie ilości mogą wpływać na dziecko.

Płodność

Produkt leczniczy Lesiplus jest stosowany w celu zapobiegania ciąży. Informacje dotyczące powrotu do płodności, patrz punkt 5.1.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu produktu leczniczego na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. U kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne nie obserwowano wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Informacje dotyczące poważnych działań niepożądanych – patrz punkt 4.4.

Podczas stosowania produktu leczniczego Lesiplus zgłoszono następujące działania niepożądane.

W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane uporządkowane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA. Częstości występowania przedstawiono w oparciu o wyniki badań klinicznych. W celu opisanie określonej reakcji zastosowano najbardziej odpowiedni termin klasyfikacji MedDRA oraz jego synonim i stany powiązane.

Działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu Lesiplus jako doustnej antykoncepcji lub w leczeniu umiarkowanego trądziku pospolitego, podane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA.

Układ i narząd (MedDRA wersja 9.1)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1000)	Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			Kandydoza	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			Niedokrwistość Trombocytoza	
Zaburzenia układu immunologicznego			Reakcje alergiczne	Nadwrażliwość
Zaburzenia endokrynologiczne			Zaburzenia endokrynologiczne	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			Zwiększony apetyt Jadłowstręt Hiperkaliemia Hiponatremia	
Zaburzenia psychiczne	Chwiejność emocjonalna	Depresja Nerwowość Bezsenna	Brak orgazmu Bezsenna	
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Zawroty głowy Parestezje	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego (<i>Vertigo</i>) Drżenie	
Zaburzenia oka			Zapalenie spojówek Zespół suchego oka Zaburzenia oka	
Zaburzenia serca			Tachykardia	
Zaburzenia naczyniowe		Migrena Żylaki Nadciśnienie tętnicze	Zapalenie żyły Zaburzenia naczyniowe Krwawienie z nosa Omdlenie Żylna choroba zakrzepowozatorowa lub tętnicze zaburzenia zakrzepowozatorowe	
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności	Ból brzucha Wymioty Niestrawność Wzdęcia	Powiększenie brzucha Zaburzenie żołądka i jelit	

		Zapalenie błony śluzowej żołądka Biegunka	Uczucie pełności w żołądku i jelitach Przepuklina rozworu przełykowego Kandydoza jamy ustnej Zaparcia Suchość w ustach	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			Ból w okolicy pęcherzyka żółciowego Zapalenie pęcherzyka żółciowego	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Trądzik Świąd Wysypka	Ostuda Egzema Łysienie Trądzikopodobne zapalenie skóry Suchość skóry Rumień guzowaty Nadmierne owłosienie Zaburzenia skóry Rozstępy skóry Kontaktowe zapalenie skóry Światłoczułe zapalenie skóry Guzek skórny	Rumień wielopostaciowy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Ból pleców Ból kończyn Bolesne skurcze mięśni		
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Ból piersi Krwotok maciczny* Brak miesiączki	Kandydoza pochwy Bóle w obrębie miednicy Powiększenie piersi Dysplazja włóknisto-torbielowata piersi Krwawienie z macicy i (lub) pochwy* Wydzielina z pochwy Uderzenia gorąca Zapalenie	Bolesny stosunek płciowy Zapalenie sromu i pochwy Krwawienie nie związane z cyklem miesięczkowym Krwawienie z odstawienia Torbiel piersi Rozrost tkanek piersi Nowotwór piersi Polip szyjki macicy Zanik endometrium Torbiel jajnika Powiększenie się	

		pochwy Zaburzenia miesiączkowania Bolesne miesiączkowanie Skąpe i krótkotrwałe miesiączkowanie Krwotok miesiączkowy Suchość pochwy Nieprawidłowy obraz cytologiczny rozmazu w klasyfikacji Papanicolaou Zmniejszenie popędu płciowego	macicy	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Osłabienie Nadmierne pocenie Obrzęk (uogólniony obrzęk, obrzęk obwodowy, obrzęk twarzy)	Złe samopoczucie	
Badania diagnostyczne		Zwiększenie masy ciała	Zmniejszenie masy ciała	

*nieregularne krwawienie zwykle ustępują podczas dalszego leczenia

Opis wybranych działań niepożądanych

U kobiet stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne odnotowano zwiększone ryzyko zakrzepicy żył i tętnic oraz zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, w tym zawału serca, udaru, przemijającego napadu niedokrwiennego, zakrzepicy żyłnej oraz zatorowości płucnej, zostały one szerzej omówione w punkcie 4.4.

U kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne opisywano występowanie następujących ciężkich działań niepożądanych, opisanych w punkcie 4.4:

- żyłne zaburzenia zakrzepowo-zatorowe;
- tętnicze zaburzenia zakrzepowo-zatorowe;
- nadciśnienie tętnicze;
- nowotwory wątroby;
- istnieją sprzeczne dane dotyczące związku złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych z wywołaniem lub nasileniem przebiegu klinicznego następujących zaburzeń: choroby Leśniowskiego - Crohna, wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, padaczki, mięśniaków macicy, porfirii, toczenia rumieniowatego układu, opryszczki ciężarnych, płasawicy Sydenhama, zespołu hemolityczno-mocznicowego, żółtaczk cholestatycznej;
- ostuda;

- ostre lub przewlekłe zaburzenia czynności wątroby, wymagające niekiedy przerwania stosowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego do czasu powrotu parametrów czynności wątroby do wartości prawidłowych.
- u kobiet z wrodzonym obrzękiem naczyń ruchomych egzogenne estrogeny mogą wywołać lub nasilić objawy obrzęku naczyń ruchomych.

Raka piersi rozpoznaje się nieznacznie częściej w grupie kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne. Ponieważ rak piersi występuje rzadko u kobiet w wieku poniżej 40 lat, wzrost ryzyka jest niewielki po uwzględnieniu całkowitego ryzyka raka piersi. Związek przyczynowo-skutkowy ze stosowaniem złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych nie jest znany. Dalsze informacje, patrz punkty 4.3 oraz 4.4.

Interakcje

Krwawienie śródcykliczne i (lub) nieskuteczność działania antykoncepcyjnego może być wynikiem interakcji innych produktów leczniczych (induktorów enzymatycznych) z produktami złożonej antykoncepcji doustnej (patrz punkt 4.5).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309. Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Jak dotąd nie opisano przypadków przedawkowania produktu leczniczego Lesiplus. Na podstawie ogólnych doświadczeń dotyczących złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych, w przypadku przedawkowania tabletek zawierających substancje czynne mogą wystąpić: nudności oraz krwawienie z odstawienia. Krwawienie z odstawienia może wystąpić nawet u dziewcząt przed pierwszą miesiączką, jeśli omyłkowo przyjęły ten produkt leczniczy. Nie istnieje odtrutka, należy zastosować leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna (ATC): Progestageny i estrogeny, produkt złożony.
Kod ATC: G03AA12

Wskaźnik Pearl'a dla niepowodzenia metody: 0,41 (górną dwustronna 95% granica ufności: 0,85)
Całkowity wskaźnik Pearl'a (niepowodzenie metody + błąd pacjenta): 0,80 (górną dwustronna 95% granica ufności: 1,30).

Działanie antykoncepcyjne produktu leczniczego Lesiplus jest wynikiem wpływu kilku czynników, z których najważniejszym jest hamowanie owulacji i zmiany w obrębie endometrium.

Schemat 24 dniowy wykazał lepszą supresję rozwoju pęcherzyków w badaniu hamowania owulacji

przeprowadzonym w 3 cyklach miesięczkowych, porównującym drospirenon 3 mg + etynyloestradiol 0,02 mg w schemacie 21 dniowym i 24 dniowym. Po świadomym zastosowaniu błędnego dawkowania w trzecim cyklu miesięczkowym wykazano większy odsetek czynności owulacyjnej u kobiet stosujących schemat 21 dniowy w porównaniu do kobiet stosujących schemat 24 dniowy. Po zakończeniu leczenia, aktywność jajników wróciła do poziomu sprzed leczenia u 91,8% kobiet stosujących schemat 24 dniowy.

Produkt leczniczy Lesiplus jest złożonym doustnym środkiem antykoncepcyjnym zawierającym etynyloestradiol oraz progestagen: drospirenon. W dawkach terapeutycznych drospirenon wykazuje dodatkowo działanie przeciwiandrogenne oraz niewielkie przeciwi mineralokortykosteroidowe. Natomiast nie ma właściwości estrogennych, glikokortykosteroidowych oraz przeciwi glikokortykosteroidowych. Dzięki tym właściwościom profil farmakologiczny drospirenonu jest zbliżony do naturalnego progesteronu.

Wyniki badań klinicznych mogą przemawiać za istnieniem niewielkiego działania przeciwi mineralokortykosteroidowego produktu leczniczego Lesiplus wywołanego przez właściwości przeciwi mineralokortykosteroidowe.

Dwa wielośrodkowe, podwójnie zaślepienie, randomizowane, kontrolowane placebo badania zostały przeprowadzone w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Lesiplus u kobiet z umiarkowanym trądzikiem pospolitym.

Po sześciu miesiącach leczenia w porównaniu z placebo, produkt leczniczy Lesiplus wykazywał istotną statystycznie większą redukcję zmian zapalnych o 15,6% (49,3% w porównaniu do 33,7%) i o 18,5% zmian niezapalnych (40,6% w porównaniu do 22,1%) i o 16,5% wszystkich zmian (44,6% w porównaniu do 28,1%). Dodatkowo, 11,8% więcej uczestniczek badania (18,6% w porównaniu do 6,8%) wskazało w skali ISGA (Investigator's Static Global Assessment scale), używanej do oceny jakościowej zaawansowania trądziku pospolitego, skórę czystą (0 stopień zaawansowania) lub prawie czystą (1 stopień zaawansowania).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Drospirenon

Wchłanianie

Po podaniu doustnym następuje szybkie, niemal całkowite wchłanianie drospirenonu. Maksymalne stężenie tej substancji czynnej w osoczu wynoszące 38 ng/ml, osiągnięte jest po około 1-2 godzinach od przyjęcia pojedynczej dawki. Biodostępność wynosi od 76 do 85%. Spożycie pokarmu nie wpływa na dostępną biologiczną drospirenonu.

Dystrybucja

Po podaniu doustnym zmniejszenie stężenia drospirenonu w osoczu przebiega jednofazowo, a okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi 31 godzin.

Drospirenon występuje w postaci związanej z albuminami; nie wiąże się z globuliną wiążącą hormony płciowe (ang. Sex Hormone Binding Globulin, SHBG) ani globuliną wiążącą kortykosteroidy (ang. Corticoid Binding Globulin, CBG). Jedynie 3-5% całkowitej ilości tej substancji czynnej w osoczu występuje w postaci niezwiązanego steroidu. Zwiększenie aktywności SHBG indukowane etynyloestradiolem pozostaje bez wpływu na wiązanie drospirenonu z białkami. Średnia pozorna objętość dystrybucji drospirenonu wynosi $3,7 \pm 1,2$ l/kg mc.

Metabolizm

Drospirenon po podaniu doustnym podlega szybkiemu metabolizmowi. Główne metabolity w osoczu to: kwasowa postać drospirenonu powstająca na skutek otwarcia pierścienia laktonowego oraz 3-siarczan 4,5-dihydrodrospirenonu. Drospirenon podlega metabolizmowi oksydacyjnemu katalizowanemu przez CYP4A4.

In vitro, drospirenon w stopniu niewielkim do umiarkowanego, hamuje enzymy cytochromu P450: CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4.

Wydalanie

Klirens osoczowy drospirenonu wynosi $1,5 \pm 0,2$ ml/min/kg mc. Jedynie śladowe ilości drospirenonu są wydalane w postaci niezmienionej. Metabolity drospirenonu są wydalane z kałem i moczem w stosunku około 1,2-1,4. Okres półtrwania wydalania metabolitów z moczem i kałem wynosi około 40 godzin.

Stan stacjonarny

Podczas cyklu stosowania produktu leczniczego maksymalne stężenie drospirenonu w surowicy w stanie stacjonarnym wynoszące około 70 ng/ml, występuje po około 8 dniach od rozpoczęcia stosowania. Stężenie drospirenonu w surowicy charakteryzuje się kumulacją przy współczynniku równym w przybliżeniu 3 (iloraz okresu półtrwania w fazie eliminacji i odstępu pomiędzy kolejnymi dawkami).

Specjalne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Stężenie drospirenonu w stanie stacjonarnym u kobiet z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny, Cl_{kr} , wynoszący 50-80 ml/min) było zbliżone do stężenia u kobiet z prawidłową czynnością nerek. Stężenie drospirenonu w surowicy kobiet z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (Cl_{kr} = 30-50 ml/min) było średnio o 37% większe niż w przypadku kobiet z prawidłową czynnością nerek. Drospirenon był dobrze tolerowany przez kobiety z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Stosowanie drospirenonu pozostawało bez wpływu na stężenie potasu w surowicy.

Zaburzenia czynności wątroby

U ochotników z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby stwierdzono około 50% zmniejszenie klirensu po podaniu doustnym (CL/f) w porównaniu z grupą osób z prawidłową czynnością wątroby. Obserwowane zmniejszenie klirensu drospirenonu w grupie ochotników z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby w porównaniu z grupą osób z prawidłową czynnością wątroby nie miało wpływu na powstanie istotnych różnic w stężeniu potasu w surowicy. Również w przypadku współistniejącej cukrzycy oraz leczenia skojarzonego spironolaktonem (dwa czynniki zwiększające ryzyko hiperkaliemii) nie odnotowano zwiększenia stężenia potasu w surowicy ponad górną granicę normy. Z przytoczonych danych wynika, że drospirenon jest dobrze tolerowany u pacjentek z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (stopień B w skali Child-Pugh).

Grupy etniczne

Wykazano brak istotnych klinicznie różnic pod względem właściwości farmakokinetycznych drospirenonu lub etynyloestradolu pomiędzy kobietami pochodzącymi z Japonii i kobietami rasy kaukaskiej.

Etynyloestradiol

Wchłanianie

Po podaniu doustnym następuje szybkie i całkowite wchłanianie etynyloestradiolu. Maksymalne stężenie w osoczu wynoszące około 33 pg/ml występuje w ciągu 1 do 2 godzin od doustnego podania pojedynczej dawki. Bezwzględna dostępność biologiczna wynosi około 60% z uwagi na efekt pierwszego przejścia oraz zjawisko koniugacji przed wniknięciem substancji do krążenia. U około 25% badanych osób następowało zmniejszenie dostępności biologicznej etynyloestradiolu po spożyciu pokarmu; w pozostałych przypadkach nie wykazano tego działania.

Dystrybucja

Stężenie etynyloestradiolu w osoczu ulega zmniejszeniu w dwóch fazach; w fazie eliminacji okres półtrwania wynosi około 24 godziny. Około 98,5% etynyloestradiolu podlega silnemu, nieswoistemu wiązaniu z albuminami i indukuje zwiększenie stężenia SHBG oraz globulin wiążących kortykosteroidy (CBG). Pozorna objętość dystrybucji wynosi około 5 l/kg mc.

Metabolizm

Etynyloestradiol w znaczącym stopniu ulega metabolizmowi pierwszego przejścia w jelicie i wątrobie. Etynyloestradiol jest głównie metabolizowany na drodze hydroksylacji pierścienia aromatycznego, jednak powstaje również wiele metabolitów hydroksylowanych i metylowanych, występujących w postaci wolnej oraz związanej z kwasem glukuronowym i siarkowym. Osoczowy klirens etynyloestradiolu wynosi około 5 ml/min/kg.

In vitro, etynyloestradiol jest odwracalnym inhibitorem enzymów CYP2C19, CYP1A1 i CYP1A2, jak również nieodwracalnym inhibitorem CYP3A4/5, CYP2C8 i CYP2J2.

Wydalenie

Etynyloestradiol nie jest wydalany w postaci niezmienionej. Etynyloestradiol jest wydalany w postaci metabolitów w moczu i w żółci, w stosunku 4:6. Okres półtrwania wydalania metabolitów wynosi około 1 doby.

Stan stacjonarny

Stan stacjonarny ustala się w drugiej połowie cyklu stosowania produktu leczniczego; kumulacja etynyloestradiolu w osoczu charakteryzuje się współczynnikiem równym w przybliżeniu 2,0 do 2,3.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach na zwierzętach laboratoryjnych stwierdzono, że działanie drospirenonu oraz etynyloestradiolu nie wykraczało poza znane działania farmakologiczne. W analizie szkodliwego wpływu na reprodukcję stwierdzono działanie toksyczne na zarodek i płód u zwierząt; uznaje się, że działanie jest specyficzne dla każdego gatunku. Stosując dawki przekraczające ilości hormonów zawartych w produkcie Lesiplus odnotowano wpływ na różnicowanie płciowe płodów szczurów. Tego działania nie obserwowano u małp.

Badania oceny ryzyka środowiskowego wykazały, że etynyloestradiol i drospirenon mogą stanowić zagrożenie dla środowiska wodnego (patrz punkt 6.6).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Tabletki zawierające substancje czynne (różowe):

- **Rdzeń tabletki:**
 - Laltoza jednowodna
 - Skrobia żelowana kukurydziana
 - Powidon K30
 - Kroskarmeloza sodowa
 - Polisorbat 80
 - Magnezu stearynian
- **Otoczka:**
 - Alkohol poliwinylowy
 - Tytanu dwutlenek (E 171)
 - Makrogol 3350
 - Talk
 - Żelaza tlenek żółty (E 172)
 - Żelaza tlenek czerwony (E 172)
 - Żelaza tlenek czarny (E 172)

Tabletki placebo (białe)

- **Rdzeń tabletki:**
 - Laktoza
 - Powidon K30
 - Magnezu stearynian
- **Otoczka:**
 - Alkohol poliwinylowy
 - Tytanu dwutlenek (E 171)
 - Makrogol 3350
 - Talk

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Ten produkt leczniczy nie wymaga szczególnych środków ostrożności przy przechowywaniu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Matowy do lekko opalizującego przezroczysty blister PVC/PVDC/Aluminium.

Wielkości opakowań:

- 1 x 28 tabletek powlekanych
- 3 x 28 tabletek powlekanych
- 6 x 28 tabletek powlekanych
- 13 x 28 tabletek powlekanych

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Ten produkt leczniczy może stanowić zagrożenie dla środowiska (patrz punkt 5.3). Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Theramex Ireland Limited
3rd Floor, Kilmore House,
Park Lane, Spencer Dock,
Dublin 1
D01 YE64
Irlandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 20789

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

2012-12-04

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

08.2021