

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Leverette, 0,150 mg + 0,030 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

21 żółtych tabletek powlekanych (tabletką z substancją czynną):

0,150 mg lewonorgestrelu + 0,030 mg etynyloestradolu

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: każda tabletką zawiera 84,32 mg laktozy jednowodnej.

7 białych tabletek powlekanych (tabletką placebo):

Tabletki nie zawierające substancji czynnej.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: każda tabletką zawiera 89,50 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletką powlekana (tabletką)

Tabletki z substancją czynną: żółte, okrągłe o średnicy 6 mm i grubości około 4 mm.

Tabletki placebo: białe, okrągłe o średnicy 6 mm i grubości około 3 - 4 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Antykoncepcja doustna.

Decyzję o przepisaniu produktu Leverette należy podjąć na podstawie indywidualnej oceny czynników ryzyka u kobiety, zwłaszcza ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej oraz ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, związanego ze stosowaniem produktu Leverette, w porównaniu z innymi złożonymi hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi (patrz punkty 4.3 oraz 4.4).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Sposób podawania

Podanie doustne.

Dawkowanie

Jak przyjmować produkt Leverette

Tabletki należy przyjmować codziennie, mniej więcej o tej samej porze, popijając w razie potrzeby niewielką ilością płynu, w kolejności pokazanej na blistrze. Należy przyjmować jedną tabletkę na dobę przez 28 kolejnych dni. Każde kolejne opakowanie należy zaczynać po 7 dniach przyjmowania tabletek zawierających placebo, w którym to czasie zwykle występuje krwawienie z odstawienia. Krwawienie rozpoczyna się zwykle w 2. do 3. dniu od przyjęcia ostatniej tabletki zawierającej substancję czynną i może trwać jeszcze po rozpoczęciu następnego opakowania.

Jak rozpocząć stosowanie produktu Leverette

- Jeżeli w ostatnim czasie nie stosowano hormonalnych środków antykoncepcyjnych (w ostatnim miesiącu):

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

- Zmiana z innego złożonego środka antykoncepcyjnego (złożony doustny środek antykoncepcyjny, system terapeutyczny dopochwowy lub system transdermalny):

Kobieta powinna rozpocząć przyjmowanie produktu Leverette następnego dnia po przyjęciu ostatniej tabletki aktywnej (ostatnia tabletki zawierająca substancję czynną) poprzedniego złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego, najpóźniej w dniu następującym po zwyczajowej przerwie, w czasie której nie przyjmuje się tabletek lub przyjmuje się tabletki placebo poprzedniego złożonego środka antykoncepcyjnego. W przypadku stosowania systemu terapeutycznego dopochwowego lub plastra, kobieta powinna zacząć przyjmowanie produktu Leverette w dniu usunięcia poprzedniego środka antykoncepcyjnego, ale najpóźniej w dniu, na który przypadałoby kolejne zastosowanie poprzednio stosowanego produktu.

- Zmiana z produktu zawierającego wyłącznie progestagen (tabletki zawierające wyłącznie progestagen, wstrzyknięcie, implant) lub z systemu terapeutycznego domacicznego uwalniającego progestagen (ang. Intrauterine System - IUS):

Kobieta może rozpocząć stosowanie produktu Leverette po stosowaniu tabletek zawierających wyłącznie progestagen w dowolnym dniu (jeśli stosowała implant lub IUS – w dniu jego usunięcia, a jeśli iniekcje – w dniu, w którym powinna zostać podana następna iniekcja). W tych wszystkich przypadkach pacjentce należy jednak doradzić, aby stosowała dodatkowo mechaniczną metodę antykoncepcji w ciągu pierwszych 7 dni przyjmowania tabletek.

- Po poronieniu w pierwszym trymestrze ciąży

Kobieta może rozpocząć stosowanie tabletek natychmiast. W tym przypadku nie jest konieczne stosowanie dodatkowych metod antykoncepcji.

- Po porodzie lub poronieniu w drugim trymestrze ciąży

Kobiecie należy poradzić, aby rozpoczęła stosowanie produktu w 21. do 28. dnia po porodzie lub poronieniu w drugim trymestrze ciąży. Jeżeli rozpoczyna stosowanie produktu później, należy jej doradzić, aby stosowała dodatkowo mechaniczną metodę antykoncepcji w ciągu pierwszych 7 dni przyjmowania tabletek. Jeżeli jednak doszło już do stosunku, przed rozpoczęciem stosowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego należy upewnić się, że pacjentka nie jest w ciąży lub odczekać do wystąpienia pierwszego krwawienia miesięczkowego.

W przypadku karmienia piersią, patrz punkt 4.6

Postępowanie w przypadku pominięcia tabletki

Tabletki z ostatniego rzędu blistra to tabletki placebo. Ich pominięcie można zignorować. Należy je jednak wyrzucić, aby uniknąć niezamierzonego wydłużenia okresu stosowania tabletek placebo.

Poniższe zalecenia dotyczą tylko pominięcia tabletek zawierających substancje czynne (rzędy 1-3 blistra):

Jeśli opóźnienie w przyjęciu tabletki jest **mniejsze niż 12 godzin**, skuteczność antykoncepcyjna jest zachowana. Kobieta powinna przyjąć pominiętą tabletkę, gdy tylko sobie o tym przypomni, a kolejne tabletki powinna przyjmować o zwykłej porze.

Jeśli od czasu przyjęcia którejkolwiek tabletki minęło **więcej niż 12 godzin**, ochrona

antykonieczna może być zmniejszona. W przypadku pominięcia tabletek należy postępować zgodnie z następującymi dwiema podstawowymi zasadami:

1. Nigdy nie należy przerywać stosowania tabletek na dłużej niż 7 dni,
2. Odpowiednie hamowanie osi podwzgórze-przysadka-jajnik uzyskuje się po 7 dniach ciągłego przyjmowania tabletek.

W związku z powyższym, w codziennej praktyce można udzielić następujących wskazówek:

- 1. tydzień

Kobieta powinna przyjąć ostatnią pominiętą tabletkę, gdy tylko sobie o tym przypomni, nawet jeżeli oznacza to jednoczesne przyjęcie dwóch tabletek. Następnie powinna kontynuować przyjmowanie tabletek o zwykłej porze. Ponadto, powinna stosować metodę mechaniczną, np. prezerwatywę, przez następne 7 dni. Jeżeli w ciągu poprzednich 7 dni doszło do stosunku, należy uwzględnić możliwość zajścia w ciążę. Im więcej pominięto tabletek i im krótszy jest odstęp czasu między ich pominięciem a okresem przyjmowania tabletek placebo, tym większe jest ryzyko zajścia w ciążę.

- 2. tydzień

Kobieta powinna przyjąć ostatnią pominiętą tabletkę, gdy tylko sobie o tym przypomni, nawet jeżeli oznacza to jednoczesne przyjęcie dwóch tabletek. Następnie powinna kontynuować przyjmowanie tabletek o zwykłej porze. Jeżeli w ciągu 7 dni poprzedzających pominięcie pierwszej tabletki kobieta przyjmowała tabletki prawidłowo, nie jest konieczne stosowanie jakichkolwiek dodatkowych metod antykoncepcyjnych. Jeżeli jednak pacjentka zapomniała o przyjęciu więcej niż 1 tabletki, należy jej doradzić, aby stosowała dodatkową metodę antykoncepcji przez następnych 7 dni.

- 3. tydzień

Istnieje znaczne ryzyko zmniejszenia skuteczności metody ze względu na nadchodzący okres stosowania tabletek placebo. Jednak odpowiednio dostosowując schemat przyjmowania tabletek, można zapobiec zmniejszeniu skuteczności ochrony antykoncepcyjnej. Stosowanie jednej z poniższych dwóch opcji powoduje, że nie ma konieczności stosowania dodatkowych metod antykoncepcji, pod warunkiem że stosowano właściwe dawkowanie przez 7 dni poprzedzających pominięcie tabletki. W przeciwnym razie należy poinformować kobietę, że powinna zastosować pierwszą z wymienionych dwóch opcji oraz, że przez 7 kolejnych dni powinna stosować dodatkową metodę antykoncepcji.

1. Kobieta powinna przyjąć ostatnią pominiętą tabletkę, tak szybko jak tylko sobie o tym przypomni, nawet, jeżeli oznacza to przyjęcie dwóch tabletek jednocześnie. Następnie powinna kontynuować przyjmowanie tabletek o zwykłej porze. Siedem tabletek z ostatniego rzędu (tabletki placebo) należy pominąć.

Po przyjęciu ostatniej tabletki z obecnie stosowanego opakowania należy od razu rozpocząć przyjmowanie tabletek z kolejnego blistra, tzn. bez przerwy w stosowaniu pomiędzy dwoma opakowaniami. Do czasu wykorzystania wszystkich tabletek z drugiego opakowania nie powinno wystąpić krwawienie z odstawienia, niemniej jednak w niektórych przypadkach podczas dni, kiedy stosuje się tabletki zawierające substancję czynną, może wystąpić plamienie lub niewielkie krwawienie śródcykliczne.

2. Można również zalecić zaprzestanie przyjmowania tabletek zawierających substancję czynną z bieżącego opakowania, zalecić stosowanie tabletek placebo do 7 dni (wliczając dni, w których pominięto przyjmowanie tabletek), a następnie zalecić rozpoczęcie nowego opakowania.

Jeśli pacjentka pominęła tabletki, a podczas okresu stosowania tabletek placebo nie wystąpiło krwawienie z odstawienia, należy uwzględnić możliwość zajścia w ciążę.

Postępowanie w przypadku zaburzeń żołądka i jelit

W przypadku ciężkich zaburzeń żołądka i jelit (np. wymioty, biegunka) wchłanianie może nie być całkowite i należy stosować dodatkowe metody antykoncepcji.

Jeżeli w ciągu 3 do 4 godzin po przyjęciu tabletki zawierającej substancje czynne wystąpiły wymioty, należy możliwie jak najszybciej przyjąć nową (dodatkową) tabletkę zawierającą substancje czynne. Dodatkową tabletkę należy przyjąć w miarę możliwości przed upływem 12 godzin od zwykłego czasu stosowania. Jeżeli upłynie ponad 12 godzin, należy zastosować zalecenia dotyczące pominięcia tabletki, jak podano w punkcie 4.2 „Postępowanie w przypadku pominięcia przyjęcia tabletek”. Jeżeli kobieta nie chce zmieniać dotychczasowego schematu dawkowania, powinna przyjąć dodatkową (dodatkowe) tabletkę (tabletki) z nowego blistra.

Jak opóźnić wystąpienie krwawienia z odstawienia

Aby opóźnić wystąpienie krwawienia z odstawienia, kobieta powinna rozpocząć stosowanie tabletek z następnego blistra produktu Leverette, bez przyjmowania tabletek placebo (niezawierających substancji czynnych) z bieżącego opakowania. Stosowanie tabletek można kontynuować tak długo, jak długo jest to konieczne, aż do zakończenia tabletek zawierających substancje czynne z drugiego opakowania.

W czasie wydłużonego cyklu może wystąpić krwawienie śródcykliczne lub plamienie. Regularne przyjmowanie produktu Leverette należy wznowić po okresie stosowania tabletek placebo.

Jeżeli kobieta chce zmienić dzień wystąpienia miesiączki na inny dzień tygodnia, niż w stosowanym obecnie schemacie, można jej zalecić, aby skróciła następny okres stosowania tabletek placebo (niezawierające substancji czynnych) o dowolną liczbę dni. Im krótszy jest ten okres, tym większe ryzyko, że nie wystąpi krwawienie z odstawienia i będą występowały krwawienia śródcykliczne lub plamienie w trakcie stosowania tabletek z następnego opakowania (podobnie jak w przypadku opóźniania wystąpienia krwawienia z odstawienia).

Dodatkowe informacje o szczególnych populacjach

Dzieci i młodzież

Produkt Leverette jest wskazany do stosowania tylko po wystąpieniu pierwszej miesiączki.

Osoby w podeszłym wieku

Nie dotyczy. Produkt Leverette nie jest wskazany do stosowania u kobiet po menopauzie.

Pacjentki z zaburzeniami czynności wątroby

Produkt Leverette jest przeciwwskazany do stosowania u kobiet z ciężką chorobą wątroby (patrz punkt 4.3).

Pacjentki z zaburzeniami czynności nerek

Nie przeprowadzono specyficznych badań u pacjentek z zaburzeniami czynności nerek. Dostępne dane nie wskazują na konieczność zmiany leczenia u tej grupy pacjentek.

4.3 Przeciwwskazania

Nie należy stosować złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych w następujących przypadkach.

Jeżeli którykolwiek z podanych stanów wystąpi po raz pierwszy podczas stosowania złożonego hormonalnego środka antykoncepcyjnego, należy natychmiast przerwać przyjmowanie produktu.

- Występowanie lub ryzyko żylniej choroby zakrzepowo-zatorowej (ang. venous thromboembolism, VTE)

- Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa - czynna (leczone przeciwzakrzepowymi produktami leczniczymi) lub przebyta żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, np. zakrzepica żył głębokich (ang. deep venous thrombosis, DVT), zatorowość płucna (ang. pulmonary embolism, PE).
- Znana dziedziczna lub nabyta predyspozycja do występowania żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych 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
- Rozległy zabieg chirurgiczny związany z długotrwałym unieruchomieniem (patrz punkt 4.4)
- Wysokie ryzyko żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych wskutek występowania wielu czynników ryzyka (patrz punkt 4.4).
- Występowanie lub ryzyko tętnicznych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych (ang. arterial thromboembolism, ATE)
 - Tętniczne zaburzenia zakrzepowo-zatorowe - czynne (np. zawał mięśnia sercowego) lub objawy prodromalne (np. dławica piersiowa)
 - Choroby naczyń mózgowych – czynny udar, przebyty udar lub objawy prodromalne w wywiadzie (np. przemijający napad niedokrwienny, ang. transient ischaemic attack, TIA)
 - Stwierdzona dziedziczna lub nabyta skłonność do występowania tętnicznych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych np. hiperhomocysteinemia i obecność przeciwciał antyfosfolipidowych (przeciwciała antykardiolipinowe, antykoagulant toczniowy)
 - Migrena z ogniskowymi objawami neurologicznymi w wywiadzie
 - 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
- Występowanie obecnie lub w przeszłości ciężkiej choroby wątroby (do czasu powrotu wyników prób czynnościowych wątroby do prawidłowych wartości),
- Występowanie obecnie lub w przeszłości nowotworów wątroby (łagodnych lub złośliwych),
- Wystąpienie lub podejrzenie wystąpienia nowotworów hormonozależnych (np. nowotworów narządów płciowych lub piersi),
- Krwawienie z dróg rodnych o nieustalonej etiologii,
- Nadwrażliwość na substancje czynne lewonorgestrel lub etynyloestradiol lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Produkt leczniczy Leverette jest przeciwwskazany podczas jednoczesnego stosowania produktów leczniczych zawierających ombitaswir z parytaprewirem i rytonawirem, dazabuwir, glekaprewir z pibrentaswirem lub sofosbuwir z welpataswirem i woksylaprewirem (patrz 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 Leverette.

- W razie pogorszenia lub wystąpienia po raz pierwszy któregośkolwiek z wymienionych stanów lub czynników ryzyka kobieta powinna zgłosić się do lekarza prowadzącego, który zadecyduje, czy konieczne jest przerwanie stosowania produktu Leverette.
- W razie podejrzanej lub potwierdzonej żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych (VTE lub tętnicznych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych ATE) należy przerwać stosowanie hormonalnego produktu antykoncepcyjnego. W razie rozpoczęcia leczenia przeciwzakrzepowego należy zastosować odpowiednią, alternatywną metodę antykoncepcji ze względu na teratogenne działanie leków przeciwzakrzepowych (pochodne kumaryny).
- Zaburzenia krążenia

Ryzyko żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych

Stosowanie jakichkolwiek złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych wiąże się ze zwiększonym ryzykiem żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych (ŻChZZ) w porównaniu do sytuacji,

gdy terapia nie jest stosowana. **Stosowanie produktów zawierających lewonorgestrel, takich jak Leverette, norgestymat lub noretysteron jest związane z najmniejszym ryzykiem żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Decyzję o zastosowaniu produktu Leverette należy podjąć wyłącznie po rozmowie z pacjentką, w celu zapewnienia, że rozumie ona ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej związane z produktem Leverette, jak obecne czynniki ryzyka wpływają na to ryzyko oraz, że ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej 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.**

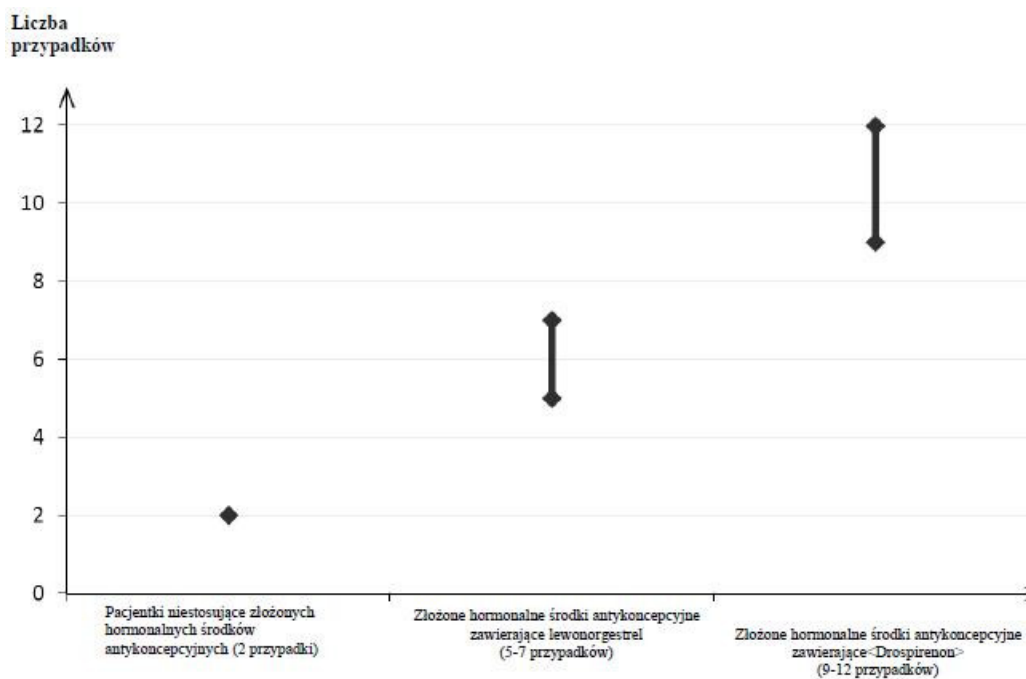
U około 2 na 10 000 kobiet, które nie stosują złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych i nie są w ciąży, w okresie roku rozwinie się żylna choroba zakrzepowo-zatorowa. Jakkolwiek ryzyko to może być znacznie wyższe, w zależności od czynników ryzyka występujących u danej pacjentki (patrz poniżej).

Szacuje się, że spośród 10 000 kobiet, które stosują złożone hormonalne środki antykoncepcyjne zawierające lewonorgestrel, u około 6 kobiet¹ w okresie roku rozwinie się żylna choroba zakrzepowo-zatorowa.

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



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

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

Czynniki ryzyka żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych

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 Leverette 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 chorób zakrzepowo-zatorowych. Jeśli ocena stosunku korzyści do ryzyka jest negatywna, nie należy przepisywać złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych (patrz punkt 4.3).

Czynnik ryzyka	Uwagi
Otyłość (wskaźnik masy ciała [ang. body mass index, 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.
Długotrwałe unieruchomienie, rozległy zabieg chirurgiczny, jakiegokolwiek zabieg chirurgiczny w obrębie kończyn dolnych lub miednicy, zabieg neurochirurgiczny lub poważny uraz. Uwaga: tymczasowe unieruchomienie, w tym podróz samolotem >4 godzin może również stanowić czynnik ryzyka żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych, szczególnie u kobiet ze współwystępującymi innymi czynnikami ryzyka.	W powyższych sytuacjach zaleca się przerwanie stosowania tabletek (na co najmniej 4 tygodnie przed planowanym zabiegiem chirurgicznym) i nie wznowianie 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 stosowanie produktu Leverette nie przzerwano odpowiednio wcześniej.
Dodatni wywiad rodzinny (występowanie żylnych chorób 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
Inne schorzenia, związane z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową	Nowotwór, toczeń rumieniowaty układowy, zespół hemolityczno-mocznicy, przewlekłe zapalne choroby jelit (np. choroba Leśniowskiego-Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego) oraz niedokrwistość sierpowatokrwinkowa.
Wiek	Szczególnie w wieku powyżej 35 lat

Nie osiągnięto konsensusu, co do możliwej roli żyłaków oraz zakrzepowego zapalenia żył powierzchniowych na wystąpienie lub progresję żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych. Należy uwzględnić zwiększone ryzyko wystąpienia choroby zakrzepowo-zatorowej w ciąży oraz w szczególności w 6-tygodniowym okresie poporodowym („Wpływ na płodność ciążę i laktację,” patrz punkt 4.6.)

Objawy żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych (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 kończyny dolnej i (lub) stopy lub obrzęk wzdłuż żyły w kończynie dolnej;
- ból lub tkliwość w kończynie dolnej, które mogą być odczuwane wyłącznie w czasie stania lub chodzenia;

- zwiększoną temperaturę w zmienionej chorobowo kończynie dolnej; czerwoną lub przebarwioną skórą kończyny dolnej.

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

- nagły napad niewyjaśnionej duszności lub przyspieszenia oddechu;
- nagły napad kaszlu, który może być połączony z krwiopluciem;
- ostry ból w klatce piersiowej;
- ciężkie zamroczenie lub zawroty głowy;
- przyspieszoną lub nieregularną akcją serca.

Niektóre z tych objawów (np. „duszność”, „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 naczynia 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 tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych

Badania epidemiologiczne wykazały związek pomiędzy stosowaniem hormonalnych środków antykoncepcyjnych, a zwiększonym ryzykiem tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych (zawału mięśnia sercowego) lub zaburzeń krążenia mózgowego (np. przemijającego napadu niedokrwiennego, udaru). Przypadki tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych mogą być przyczyną zgonu.

Czynniki ryzyka tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych

Ryzyko wystąpienia tętniczych powikłań zakrzepowo-zatorowych lub zaburzeń krążenia mózgowego u pacjentek stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne jest zwiększone u kobiet, u których występują czynniki ryzyka (patrz tabela). Stosowanie produktu Leverette jest przeciwwskazane, jeżeli u pacjentki występuje jeden poważny lub jednocześnie kilka czynników ryzyka tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych, które stawiają pacjentkę w grupie wysokiego ryzyka zakrzepicy tętniczej (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 tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych

Czynnik ryzyka	Uwagi
Wiek	Szczególnie w wieku powyżej 35 lat
Palenie tytoniu	Należy dokładnie pouczyć kobiety, aby nie paliły tytoniu, 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.
Obciążony wywiad rodzinny (występowanie tętniczych 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 antykoncepcyjnych (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 udaru mózgowego mogą obejmować:

- nagłe zdrętwienie lub osłabienie twarzy, kończyn górnych lub dolnych, szczególnie po jednej stronie ciała;
- nagłe trudności z chodzeniem, zawroty głowy, utratę równowagi lub koordynacji;
- nagłe splątanie, trudności w mówieniu lub rozumieniu;
- 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 wskazujące, że zdarzenie jest przemijającym napadem niedokrwiennym (ang. transient ischaemic attack, TIA).

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

- ból, uczucie dyskomfortu, ucisku, ciężaru, 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 duszność;
- przyspieszoną lub nieregularną akcją serca.

Nowotwory

Wyniki niektórych badań epidemiologicznych wskazują, że długotrwałe stosowanie złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych może zwiększać ryzyko raka szyjki macicy. Jednak nadal nie rozstrzygnięto znaczenia czynników dodatkowych, np. zachowań seksualnych oraz innych, takich jak zakażenie wirusem brodawczaka ludzkiego (ang. Human Papilloma Virus - HPV).

Metaanaliza 54 badań epidemiologicznych wykazała nieznacznie zwiększone ryzyko względne (RR = 1,24) rozpoznania raka piersi u kobiet, które aktualnie stosują złożone doustne środki antykoncepcyjne. To zwiększone ryzyko stopniowo zanika w okresie 10 lat po zakończeniu stosowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego. Ze względu na rzadkie występowanie raka piersi u kobiet w wieku poniżej 40 lat, liczba dodatkowych rozpoznań raka piersi u kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne obecnie i w niedawnej przeszłości jest mała w stosunku do ogólnego ryzyka raka piersi. Badania te nie dostarczyły danych umożliwiających określenie przyczyn.

Zaobserwowane zwiększone ryzyko może być spowodowane wcześniejszym rozpoznawaniem raka piersi u kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne, biologicznymi działaniami tych produktów, bądź kombinacją obu tych czynników. Nowotwory piersi rozpoznawane u kobiet kiedykolwiek stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne wykazują tendencję do mniejszego

stopnia zaawansowania klinicznego niż nowotwory rozpoznawane u kobiet, które nigdy nie stosowały takich produktów.

U pacjentek stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne rzadko opisywano występowanie łagodnych nowotworów wątroby, a jeszcze rzadziej złośliwych nowotworów wątroby.

W pojedynczych przypadkach tego typu nowotwory prowadziły do 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 wziąć pod uwagę rozpoznanie nowotworu wątroby.

Inne stany

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

Mimo że, u wielu kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne odnotowano niewielki wzrost ciśnienia tętniczego krwi, jednak w nielicznych przypadkach stwierdzono wzrost ciśnienia tętniczego, który byłby klinicznie istotny. Tylko w tych nielicznych przypadkach natychmiastowe odstawienie złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych jest uzasadnione. Jeśli, podczas stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych u kobiet z wcześniej stwierdzonym nadciśnieniem tętniczym, stwierdza się ciągle wzrost ciśnienia tętniczego lub znaczne zwiększenie ciśnienia tętniczego, niereagujące na leczenie przeciwnadciśnieniowe, konieczne jest odstawienie złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych. W uzasadnionych przypadkach, jeśli podczas leczenia przeciwnadciśnieniowego wartość ciśnienia tętniczego krwi została unormowana, można ponownie rozpocząć stosowanie złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych.

Odnotowano występowanie następujących stanów lub nasilenie ich zarówno w okresie ciąży jak i stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych, jednak nie potwierdzono ich związku ze stosowaniem złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych: żółtaczka i (lub) świąd związany z cholestazą; kamica żółciowa; porfiria; toczek rumieniowaty układowy; zespół hemolityczno-mocznicowy; płasawica Sydenhama; opryszczka ciężarnych; utrata słuchu związana z otosteklerozą.

Egzogenne estrogeny mogą wywoływać lub nasilać objawy dziedzicznego lub nabytego obrzęku naczynioruchowego.

Ostre lub przewlekłe zaburzenia czynności wątroby mogą spowodować konieczność odstawienia złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych do czasu, aż parametry czynności wątroby powrócą do normy. Nawrót żółtaczki cholestatycznej i (lub) świądu związanego z cholestazą, które występowały wcześniej podczas ciąży lub podczas wcześniejszego stosowania hormonów płciowych wymaga odstawienia złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych.

Mimo, iż złożone doustne środki antykoncepcyjne mogą mieć wpływ na oporność na insulinę tkanek obwodowych lub na tolerancję glukozy, nie ma dowodów na konieczność zmiany schematu terapii leczenia cukrzycy u osób stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne zawierające małą dawkę estrogenów (zawierające <0,05 mg etynyloestradiolu). Jednakże, kobiety chorujące na cukrzycę powinny być stale monitorowane, szczególnie w początkowym okresie stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych.

W okresie stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych odnotowano przypadki nasilenia przebiegu depresji endogennej, padaczki, choroby Leśniowskiego-Crohna oraz wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.

Niekiedy może wystąpić ostuda, zwłaszcza u kobiet, u których w przeszłości wystąpiła ostuda ciężarnych. Kobiety z tendencją do ostudy powinny unikać ekspozycji na światło słoneczne lub

promieniowanie ultrafioletowe w okresie 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.

Badania lekarskie i (lub) konsultacje

Przed rozpoczęciem stosowania produktu Leverette lub przed ponownym zastosowaniem produktu Leverette, należy przeprowadzić pełny wywiad lekarski (w tym wywiad rodzinny) oraz upewnić się, że pacjentka nie jest w ciąży. Należy również zmierzyć ciśnienie krwi oraz przeprowadzić badanie przedmiotowe w celu wykluczenia przeciwwskazań (patrz punkt 4.3) oraz stanów wymagających szczególnej ostrożności (patrz punkt 4.4). Ważne jest zwrócenie uwagi kobiety na informacje dotyczące zakrzepicy żył i tętnic, w tym na ryzyko stosowania produktu Leverette 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 poinformować pacjentkę o konieczności uważnego zapoznania się z treścią ulotki leku oraz postępowania zgodnie ze wskazówkami w niej zawartymi. Częstość oraz charakter badań należy dobrać indywidualnie dla każdej kobiety oraz zgodnie z obowiązującymi wytycznymi.

Należy poinformować kobietę, że hormonalne środki antykoncepcyjne nie chronią przed zakażeniem wirusem HIV (AIDS) oraz przed innymi chorobami przenoszonymi drogą płciową.

Zmniejszenie skuteczności działania

Skuteczność działania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych może być zmniejszona w przypadku:

- pominięcia tabletki (patrz punkt 4.2),
- zaburzeń żołądka i jelit (patrz punkt 4.2),
- jednoczesnego stosowania innych leków (patrz punkt 4.5).

Zaburzenia cyklu

W okresie stosowania jakiegokolwiek złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego mogą wystąpić nieregularne krwawienia (plamienia lub krwawienia śródcykliczne), zwłaszcza w pierwszych miesiącach stosowania. Dlatego ocena nieregularnych krwawień może być wiarygodna dopiero po upływie okresu adaptacyjnego trwającego około trzech cykli.

Jeżeli krwawienia śródcykliczne utrzymują się lub występują u kobiety, u której uprzednio występowały regularne krwawienia, należy wziąć pod uwagę przyczyny niehormonalne i przeprowadzić odpowiednią diagnostykę w celu wykluczenia nowotworów złośliwych oraz upewnienia się, że pacjentka nie jest w ciąży. Diagnostyka może obejmować łyżeczkowanie jamy macicy.

U niektórych kobiet krwawienie z odstawienia może nie wystąpić w okresie przyjmowania tabletek placebo. Jeżeli pacjentka przyjmowała złożony doustny środek antykoncepcyjny zgodnie z zaleceniami opisanymi w punkcie 4.2, prawdopodobieństwo, że zaszła w ciążę jest niewielkie. Jeżeli jednak pacjentka nie przyjmowała złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego zgodnie z tymi zasadami przed pierwszym brakiem krwawienia z odstawienia lub jeżeli nie wystąpią dwa kolejne krwawienia z odstawienia, wówczas należy upewnić się, że pacjentka nie jest w ciąży przed kontynuowaniem stosowania tego produktu.

Produkt leczniczy zawiera laktozę jednowodną. Lek nie powinien być stosowany u pacjentek z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Uwaga: należy się zapoznać z informacjami dotyczącymi skojarzonego stosowania produktów leczniczych, aby rozpoznać możliwe interakcje.

Interakcje farmakodynamiczne

Podczas badań klinicznych u pacjentów leczonych z powodu zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) produktami leczniczymi zawierającymi ombitaswir z parytaprewirem i rytonawirem oraz dazabuwir z rybawiryną lub bez, zwiększenie aktywności aminotransferaz (AlAT) do wartości ponad pięciokrotnie większych niż górna granica normy występowało znacząco częściej u kobiet stosujących produkty lecznicze zawierające etynyloestradiol, takie jak złożone hormonalne produkty antykoncepcyjne. Dodatkowo, również u pacjentów leczonych glekaprewirem z pibrentaswirem lub sofosbuwirem z welpataswirem i woksylaprewirem, obserwowano zwiększenie aktywności AlAT u kobiet stosujących leki zawierające etynyloestradiol, takie jak złożone hormonalne środki antykoncepcyjne (patrz punkt 4.3).

Dlatego kobiety stosujące produkt leczniczy Leverette muszą, przed rozpoczęciem leczenia za pomocą tych połączeń przeciwwirusowych, zmienić metodę stosowanej antykoncepcji na alternatywną (np. antykoncepcja zawierająca wyłącznie progestagen lub metody niehormonalne).

Ponowne stosowanie produktu leczniczego Leverette można rozpocząć po 2 tygodniach od zakończenia leczenia za pomocą wcześniej opisanych połączeń przeciwwirusowych.

- Wpływ innych produktów leczniczych na działanie produktu Leverette

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

Postępowanie

Indukcja enzymów może być widoczna po kilku dniach leczenia. Maksymalna indukcja enzymów jest ogólnie widoczna 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 środka antykoncepcji. Mechaniczne 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 z opakowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego, należy 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 opisano w literaturze.

Produkty lecznicze zwiększające klirens złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych (zmniejszające skuteczność poprzez indukcję enzymów) np.:

Barbiturany, bozentan, karbamazepina, fenytoina, prymidon, ryfampicyna, lek stosowany w leczeniu zakażeń wirusem HIV rytonawir, newirapina, efawirenz, prawdopodobnie również felbamat, gryzeofulwina, okskarmazepina, topiramamat oraz produktów ziołowych zawierających ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*).

Produkty lecznicze wywierające wpływ na klirens złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych
Równoczesne stosowanie złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych z inhibitorami proteazy HIV i nienukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy, w tym skojarzenie 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 leków 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.

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

Znaczenie kliniczne możliwych interakcji z inhibitorami enzymów nie jest znane

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

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.

- Wpływ produktu Leverette na inne produkty lecznicze

Doustne środki antykoncepcyjne mogą wpływać na metabolizm innych substancji czynnych.

Zatem, stężenia osoczowe jak i tkankowe mogą zarówno zwiększać się (np. cyklosporyna) lub zmniejszać się (np. lamotrygina).

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

- Wyniki badań laboratoryjnych

Stosowanie środków antykoncepcyjnych zawierających steroidy może wpływać na wyniki niektórych badań laboratoryjnych, np. biochemicznych parametrów czynności wątroby, tarczycy, nadnerczy i nerek, stężenia białek osocza (nośnikowych), np. globuliny wiążącej kortykosteroidy oraz stężenia frakcji lipidów lub lipoprotein, parametrów metabolizmu węglowodanów i parametrów krzepnięcia oraz fibrynolizy. Zmienione wyniki badań laboratoryjnych zazwyczaj pozostają w granicach wartości prawidłowych.

4.6 Wpływ na płodność ciąży i laktację

Ciąża

Nie zaleca się stosowania produktu Leverette u kobiet w ciąży.

Jeżeli kobieta zajdzie w ciążę w okresie stosowania produktu Leverette, należy natychmiast przerwać jego stosowanie. Należy jednak zaznaczyć, że w szeroko zakrojonych badaniach epidemiologicznych nie wykazano zwiększenia ryzyka wad wrodzonych u dzieci matek, które przed ciążą stosowały złożone doustne środki antykoncepcyjne, ani działania teratogennego, jeżeli złożone doustne środki antykoncepcyjne nieумыślnie przyjmowano we wczesnym okresie ciąży.

Podjęmując decyzję o ponownym rozpoczęciu stosowania produktu Leverette należy wziąć pod uwagę zwiększone ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u kobiet w okresie poporodowym (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Karmienie piersią

Złożone doustne środki antykoncepcyjne mogą wpływać na karmienie piersią poprzez zmniejszenie ilości i zmianę składu pokarmu; dlatego zasadniczo nie należy zalecać ich stosowania do czasu zakończenia karmienia piersią. Niewielkie ilości steroidowych środków antykoncepcyjnych i (lub) ich metabolitów mogą przenikać do mleka kobiecego. Takie ilości mogą mieć wpływ na dziecko.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Leverette nie wpływa lub wywiera minimalny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane produktu Leverette obejmują nudności, ból brzucha, zwiększenie masy ciała, ból głowy, obniżenie nastroju, zmiany nastroju, ból piersi i tkliwość piersi. Występują one z częstością od $\geq 1\%$ do $\leq 10\%$ użytkowniczek.

Do ciężkich działań niepożądanych należą tętnicze zaburzenia zakrzepowo-zatorowe i żylna choroba zakrzepowo-zatorowa.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Odnotowano następujące działania niepożądane w okresie stosowania produktów złożonych zawierających etynyloestradiol i (lub) lewonorgestrel.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)	Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)	Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zaburzenia oka			nietolerancja soczewek kontaktowych	
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności, ból brzucha	wymioty, biegunka		
Zaburzenia układu immunologicznego			nadwrażliwość	zaostrzenie objawów wrodzonego lub nabytego obrzęku naczynioruchowego
Badania diagnostyczne	zwiększenie masy ciała		zmniejszenie masy ciała	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		zatrzymanie płynów		
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	migrena		
Zaburzenia naczyniowe			żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, tętnicze zaburzenia zakrzepowo-zatorowe	
Zaburzenia psychiczne	obniżenie nastroju, zmiany nastroju	zmniejszenie libido	zwiększenie libido	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	tkliwość piersi, ból piersi	powiększenie piersi	upławy, wydzielina z piersi	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		wysypka, pokrzywka	rumień guzowaty,	

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	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)
			rumień wielopostaciowy	

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 mięśnia sercowego, udaru mózgu, przemijającego ataku niedokrwinnego, zakrzepicy żylniej oraz zatorowości płucnej. Omówiono je szerzej w punkcie 4.4.

Działania niepożądane, występujące bardzo rzadko lub z opóźnieniem, uznawane za związane ze stosowaniem złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych zostały wymienione poniżej (patrz także punkty 4.3 i 4.4):

Nowotwory

- Częstość przypadków rozpoznania raka piersi u kobiet stosujących doustne środki antykoncepcyjne jest nieznacznie zwiększona. W związku z tym, że rak piersi występuje rzadko u kobiet w wieku poniżej 40 lat, to liczba rozpoznań jest niewielka w stosunku do całkowitego ryzyka raka piersi. Związek przyczynowo skutkowy raka piersi z doustnymi złożonymi środkami antykoncepcyjnymi nie jest znany. Więcej informacji, patrz punkty 4.3 i 4.4.
- Nowotwory wątroby (łagodne i złośliwe).

Inne stany

- Zwiększone ryzyko zapalenia trzustki u kobiet z hipertriglicydemią.
- Nadciśnienie tętnicze.
- Wystąpienie lub nasilenie stanów, dla których nie potwierdzono związku ze stosowaniem złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych: żółtaczką i (lub) świąd związany z cholestazą; kamica żółciowa; porfiria; toczeń rumieniowaty układowy; zespół hemolityczno-mocznicy; płasawica Sydenhama; opryszczka ciężarnych; utrata słuchu związana z otosklerozą.
- Zaburzenia czynności wątroby.
- Zaburzenia tolerancji glukozy lub wpływ na oporność tkanek obwodowych na insulinę.
- Choroba Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego.
- Ostuda.

Interakcje

Krwawienie śródcykliczne lub nieskuteczność działania antykoncepcyjnego może być wynikiem interakcji innych produktów leczniczych (induktorów enzymatycznych) z doustnymi środkami antykoncepcyjnymi (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 181 C, 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

Nie opisano ciężkich działań niepożądanych wynikających z przedawkowania. Objawy przedawkowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego mogą zawierać: nudności, wymioty, u młodych kobiet może wystąpić nieznaczne krwawienie z pochwy. Nie ma swoistego antidotum. Należy zastosować leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: progestageny i estrogeny, produkt złożony, kod ATC: G03AA07.

Ogólny Indeks Pearl'a: (błąd metody+ błąd pacjenta): 0.59 (górną granicę 95% przedziału ufności:0.85).

Działanie antykoncepcyjne złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych jest osiągnięte dzięki interakcji kilku różnych czynników, z których najważniejsze to hamowanie owulacji i zmiany śluzu szyjkowego.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Etynyloestradiol

Wchłanianie

Po podaniu doustnym etynyloestradiol jest szybko i całkowicie wchłaniany. Maksymalne stężenie w osoczu wynosi około 100 pg/ml i występuje po około 1 do 1,5 godziny po spożyciu 30 mikrogramów etynyloestradiolu. Podczas wchłaniania i pierwszego przejścia przez wątrobę etynyloestradiol jest intensywnie metabolizowany – średnia biodostępność wynosi około 40-60% (wykazuje dużą zmienność indywidualną).

Dystrybucja

Etynyloestradiol podlega silnemu, ale nieswoistemu wiązaniu z albuminami surowicy (około 98%) i indukuje zwiększenie stężenia SHBG (ang. Sex Hormone Binding Globulin) w surowicy. Opisywano objętość dystrybucji na poziomie około 5 l/kg mc.

Metabolizm

Etynyloestradiol jest całkowicie metabolizowany (metaboliczny klirens osoczowy wynosi 5 ml/min/kg). Powstałe metabolity są wydalane z moczem (40%) oraz z żółcią/kałem (60%).

In vitro etynyloestradiol jest odwracalnym inhibitorem enzymów CYP2C19, CYP1A1 i CYP1A2, a także nieodwracalnym (ang. mechanism based) inhibitorem enzymów CYP3A4/5, CYP2C8 i CYP2J2.

Przed wniknięciem do krążenia ustrojowego etynyloestradiol ulega koniugacji w błonie śluzowej jelita cienkiego i w wątrobie. Etynyloestradiol jest głównie metabolizowany przez hydroksylację pierścienia aromatycznego; poza tym powstaje również wiele metabolitów hydroksylowanych i metylowanych, występujących zarówno w postaci wolnej, jak i związanej z kwasem glukuronowym i siarkowym. Opisywano klirens na poziomie 5 ml/min/kg mc.

Eliminacja

Stężenie etynyloestradiolu we krwi ulega zmniejszeniu w dwóch fazach eliminacji, w których okres półtrwania wynosi odpowiednio około 1 -2 godziny i 20 godzin. Produkt nie jest wydalany w postaci niezmięnionej, metabolity etynyloestradiolu są wydalane z moczem i żółcią w stosunku 4:6. Okres półtrwania wydalania metabolitów wynosi około 1 doby.

Stan stacjonarny

Stężenie etynyloestradiolu w surowicy zwiększa się o około 40% w okresie stosowania tabletek zawierających 150 mikrogramów lewonorgestrelu i 30 mikrogramów etynyloestradiolu. W związku ze zmiennym okresem półtrwania końcowej fazy dystrybucji w surowicy oraz stosowaniem produktu raz na dobę, warunki stanu stacjonarnego dla etynyloestradiolu w surowicy krwi są osiągnięte po około 5 dniach.

Lewonorgestrel

Wchłanianie

Po podaniu doustnym lewonorgestrel jest szybko i całkowicie wchłaniany. Po pojedynczym podaniu, maksymalne stężenie lewonorgestrelu w osoczu wynosi około 3-4 ng/ml i występuje po około 1 godzinie od przyjęcia produktu 150 mikrogramów lewonorgestrelu. Biodostępność lewonorgestrelu po podaniu doustnym jest niemal całkowita.

Dystrybucja

Lewonorgestrel występuje w postaci związanej z albuminami osocza oraz z globuliną wiążącą hormony płciowe (ang. Sex Hormone Binding Globulin, SHBG). Jedynie 1,5% całkowitego stężenia w osoczu stanowi postać niezwiązana z białkami, około 65% podlega swoistemu wiązaniu z SHBG, a około 35% – nieswoistemu wiązaniu z albuminami. Etynyloestradol zwiększa stężenie SHBG we krwi, powodując tym samym zwiększenie lewonorgestrelu związanego z SHBG i zmniejszenie frakcji związanej z albuminami.

Metabolizm

Lewonorgestrel jest intensywnie metabolizowany. Najważniejszymi drogami metabolizmu jest redukcja grupy Δ^4 -3-oksyo i hydroksylacja w pozycjach 2α , 1β i 16β , po czym następuje sprzęganie. Ponadto, lewonorgestrel metabolizowany na drodze utleniania z udziałem enzymu CYP3A4, ale dane z badań *in vitro* sugerują, że ten szlak metaboliczny jest mniej istotny, niż redukcja i koniugacja. Klirens osoczowy wynosi około 1,3 - 1,6 ml/min/kg.

Eliminacja

Stężenie lewonorgestrelu w surowicy zmniejsza się w dwóch fazach. Okres półtrwania w fazie końcowej eliminacji wynosi odpowiednio około 1 godziny i około 20 godzin. Lewonorgestrel nie jest wydalany w postaci niezmienionej, metabolity są wydalane z moczem i żółcią w stosunku około 1:1. Okres półtrwania wydalanych metabolitów wynosi około 1 doby.

Stan stacjonarny

W okresie przyjmowania produktu Leverette raz na dobę, stężenie lewonorgestrelu w surowicy zwiększa się około 4-krotnie i osiąga stan stacjonarny w drugiej połowie cyklu. Farmakokinetyka lewonorgestrelu jest zależna od stężenia SHBG w surowicy, które zwiększa się około 1,7-krotnie po jednorazowym podaniu złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego zawierającego estradiol. Prowadzi to do zmniejszenia klirensu do około 0,7 ml/min/kg mc. w stanie stacjonarnym.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane przedkliniczne dla etynyloestradiolu i lewonorgestrelu uwzględniające wyniki standardowych badań toksyczności ogólnej, genotoksyczności i potencjalnego działania rakotwórczego i toksycznego wpływu na reprodukcję, nie wykazały występowania innych działań niż te, które można wyjaśnić na podstawie znanego profilu hormonów etynyloestradiolu i lewonorgestrelu. Należy jednak pamiętać, że hormony płciowe mogą nasilać rozwój niektórych tkanek i nowotworów zależnych od hormonów.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Tabletki powlekane z substancją czynną (żółte):**Rdzeń:**

Laktoza jednowodna
Powidon K30
Krospowidon typ A
Magnezu stearynian

Otoczka:

Alkohol poliwinylowy
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol 3350
Talk
Żelaza tlenek żółty (E172)

Tabletki powlekane placebo (białe):**Rdzeń:**

Laktoza
Powidon K30
Magnezu stearynian

Otoczka:

Alkohol poliwinylowy
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol 3350
Talk

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowania:

1 x 21+7 tabletki powlekane (21 tabletek z substancją czynną + 7 tabletek placebo)
3 x 21+7 tabletki powlekane (21 tabletek z substancją czynną + 7 tabletek placebo)
6 x 21+7 tabletki powlekane (21 tabletek z substancją czynną + 7 tabletek placebo)
13 x 21+7 tabletki powlekane (21 tabletek z substancją czynną + 7 tabletek placebo)

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie

z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJACY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Exeltis Poland Sp. z o.o.
ul. Szamocka 8
01-748 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

21631

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19.12.2013

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

24.10.2022 r.