

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Levomine, 30 mikrogramów + 150 mikrogramów, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletki powlekana zawiera 30 mikrogramów etynyloestradiolu i 150 mikrogramów lewonorgestrelu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 51,98 mg laktozy (patrz punkt 4.4).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Żółta, okrągła tabletki powlekana.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Antykoncepcja doustna.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Jak stosować tabletki Levomine

Tabletki należy przyjmować doustnie, zgodnie z kierunkiem podanym na blistrze, codziennie mniej więcej o tej samej porze, z niewielką ilością płynu, jeśli konieczne. Należy przyjmować jedną tabletkę dziennie przez 21 kolejnych dni. Każde kolejne opakowanie należy rozpocząć po 7-dniowej przerwie w przyjmowaniu tabletek, podczas której zazwyczaj występuje krwawienie z odstawienia. Krwawienie zazwyczaj rozpoczyna się drugiego lub trzeciego dnia po przyjęciu ostatniej tabletki i może nie ustąpić przed rozpoczęciem następnego opakowania.

Jak rozpocząć stosowanie tabletek Levomine

- *Hormonalny środek antykoncepcyjny nie był stosowany (w poprzednim miesiącu)*

Przyjmowanie tabletek należy rozpocząć w 1. dniu fizjologicznego cyklu miesięczkowego (pierwszy dzień krwawienia miesięczkowego). Stosowanie tabletek można rozpocząć w okresie od 2. do 5. dnia, ale w tym przypadku zalecane jest stosowanie dodatkowej metody barierowej w ciągu pierwszych 7 dni pierwszego cyklu.

- *Zmiana z innego złożonego hormonalnego środka antykoncepcyjnego (złożony doustny środek antykoncepcyjny, ang. Combined Oral Contraceptive – COC; wkładka dopochwowa, plaster transdermalny)*

Stosowanie tabletek Levomine najlepiej rozpocząć w dniu po przyjęciu ostatniej tabletki zawierającej substancję czynną uprzednio stosowanego złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego (lub po usunięciu wkładki lub plastra), ale najpóźniej w dniu następującym po zwykłej przerwie w przyjmowaniu tabletek (wkładki, plastra) lub po przyjęciu ostatniej tabletki zawierającej placebo uprzednio stosowanego hormonalnego środka antykoncepcyjnego.

- *Zmiana z metody zawierającej wyłącznie progestagen (doustna tabletki, wstrzyknięcie, implant) lub system domaciczny (IUS, ang. intrauterine system)*

Pacjentka może dokonać zmiany na tabletki Levomine z minitabletek każdego dnia (z implantu lub systemu domacicznego – w dniu ich usunięcia, z leku podawanego w postaci iniekcji – kiedy planowane było kolejne podanie), ale we wszystkich tych przypadkach powinno zalecić się stosowanie dodatkowej metody barierowej przez pierwsze 7 dni przyjmowania tabletek.

- *Po poronieniu w pierwszym trymestrze ciąży*

Przyjmowanie tabletek można rozpocząć natychmiast. W takim przypadku stosowanie innych metod antykoncepcyjnych nie jest potrzebne.

- *Po porodzie lub poronieniu w drugim trymestrze ciąży*

Informacje dotyczące karmienia piersią, patrz punkt 4.6.

Stosowanie tabletek należy rozpocząć w 21. do 28. dnia po porodzie lub poronieniu w drugim trymestrze ciąży. W przypadku późniejszego rozpoczęcia należy stosować dodatkową metodę barierową przez pierwsze 7 dni przyjmowania tabletek. Jeżeli pacjentka odbyła już wcześniej stosunek płciowy, należy wykluczyć ciążę przed rozpoczęciem stosowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego lub poczekać na wystąpienie następnego krwawienia miesięczkowego.

Postępowanie w przypadku pominięcia tabletek

Lek Levomine zawiera bardzo małe dawki obu hormonów, a w konsekwencji mały margines skuteczności antykoncepcyjnej w przypadku pominięcia przyjęcia tabletki. Jeżeli opóźnienie w przyjęciu tabletki nie przekroczyło 12 godzin, ochrona antykoncepcyjna nie jest zmniejszona. Pacjentka powinna przyjąć tabletkę tak szybko, jak to możliwe, a kolejne tabletki przyjmować o zwykłej porze. Jeżeli opóźnienie w przyjęciu tabletki przekroczyło 12 godzin, ochrona antykoncepcyjna może być zmniejszona. W przypadku pominięcia przyjęcia tabletek należy stosować następujące dwie podstawowe zasady:

1. Nigdy nie wolno przerywać przyjmowania tabletek na dłużej niż 7 dni.
2. Odpowiednie zahamowanie osi podwzgórzowo-przysadkowo-jajnikowej wymaga nieprzerwanego przyjmowania tabletek przez 7 dni.

W związku z powyższym należy zalecić następujące postępowanie:

Tydzień 1

Pacjentka powinna przyjąć pominiętą tabletkę tak szybko, jak to możliwe, nawet jeżeli oznacza to przyjęcie dwóch tabletek w tym samym czasie. Następnie należy kontynuować przyjmowanie kolejnych tabletek o zwykłej porze. Ponadto przez następne 7 dni należy stosować dodatkową metodę barierową, taką jak prezerwatywa. Jeżeli pacjentka odbyła stosunek w ciągu 7 dni przed pominięciem przyjęcia tabletki, należy rozważyć możliwość zajścia w ciążę. Im więcej tabletek pominięto oraz im krótszy odstęp czasu do okresu przerwy w stosowaniu tabletek, tym większe ryzyko zajścia w ciążę.

Tydzień 2

Pacjentka powinna przyjąć ostatnią pominiętą tabletkę tak szybko, jak to możliwe, nawet jeżeli oznacza to przyjęcie dwóch tabletek w tym samym czasie. Następnie należy kontynuować przyjmowanie kolejnych tabletek o zwykłej porze. O ile pacjentka przyjmowała prawidłowo tabletki w ciągu 7 dni poprzedzających pierwsze pominięcie przyjęcia tabletki, stosowanie dodatkowych zabezpieczeń antykoncepcyjnych nie jest potrzebne. Jeśli pacjentka nie przyjmowała tabletek prawidłowo lub pominęła przyjęcie więcej niż jednej tabletki, należy zalecić jej stosowanie dodatkowych zabezpieczeń antykoncepcyjnych przez kolejne 7 dni.

Tydzień 3

Ryzyko obniżonej skuteczności antykoncepcyjnej jest nieuniknione z powodu zbliżającego się 7-dniowego okresu przerwy w przyjmowaniu tabletek. Jednakże zmniejszeniu ochrony antykoncepcyjnej można nadal zapobiec przez zmodyfikowanie dawki. Jeśli pacjentka stosuje się do następujących zaleceń, nie ma potrzeby stosowania dodatkowych zabezpieczeń antykoncepcyjnych, o ile wszystkie tabletki były przyjęte prawidłowo w ciągu 7 dni poprzedzających pierwsze pominięcie przyjęcia tabletki. W innym przypadku pacjentka powinna postępować według pierwszej z dwóch możliwości, jak również stosować dodatkowe zabezpieczenia antykoncepcyjne przez kolejne 7 dni.

1. Pacjentka powinna przyjąć ostatnią pominiętą tabletkę tak szybko, jak to możliwe, nawet jeśli oznacza to jednoczesne przyjęcie dwóch tabletek. Następnie należy kontynuować przyjmowanie kolejnych tabletek o zwykłej porze. Kolejne opakowanie należy rozpocząć zaraz po zakończeniu ostatniego opakowania, to znaczy bez okresu przerwy w przyjmowaniu tabletek. W takiej sytuacji prawdopodobnie nie wystąpi krwawienie z odstawienia aż do zakończenia drugiego opakowania, ale może wystąpić plamienie lub krwawienie międzymiesiączkowe w czasie przyjmowania tabletek.
2. Możliwe jest również przerwanie przyjmowania tabletek z ostatniego opakowania. Wtedy pacjentka musi mieć 7-dniową przerwę w przyjmowaniu tabletek obejmującą dzień, w którym przyjęcie tabletki zostało pominięte, a następnie rozpocząć stosowanie następnego opakowania.

Jeśli pacjentka pominie przyjęcie kilku tabletek i nie wystąpi krwawienie z odstawienia podczas pierwszej normalnej przerwy w przyjmowaniu tabletek, należy rozważyć możliwość zajścia w ciążę.

Zalecenia w przypadku wystąpienia zaburzeń żołądkowo-jelitowych

W przypadku ciężkich objawów żołądkowo-jelitowych, wchłanianie substancji czynnych może nie być całkowite i należy stosować dodatkowe metody antykoncepcyjne.

Jeżeli w ciągu 3-4 godzin po przyjęciu tabletki wystąpią wymioty lub ciężka biegunka, pacjentka powinna postąpić zgodnie z zaleceniami dotyczącymi pominięcia tabletki. Jeśli pacjentka nie chce zmienić normalnego schematu stosowania tabletek, musi przyjąć dodatkową tabletkę(i) z innego opakowania.

W jaki sposób przesunąć dzień wystąpienia miesiączki lub opóźnić wystąpienie miesiączki

Aby opóźnić wystąpienie miesiączki, pacjentka powinna rozpocząć nowe opakowanie bezpośrednio po zakończeniu aktualnego opakowania bez jakiegokolwiek przerwy w stosowaniu tabletek. Wystąpienie miesiączki można opóźnić o dowolny czas, ale nie później niż do momentu zakończenia drugiego opakowania. W tym czasie może wystąpić krwawienie międzymiesiączkowe lub plamienie. Następnie regularne przyjmowanie produktu Levomine należy kontynuować po zwykłej 7-dniowej przerwie w przyjmowaniu tabletek.

Jeśli pacjentka chce przesunąć dzień wystąpienia miesiączki na inny dzień tygodnia, można zalecić pacjentce skrócenie następnego okresu przerwy w stosowaniu tabletek o dowolną liczbę dni. Im krótszy okres przerwy, tym większe ryzyko, że nie pojawi się krwawienie z odstawienia i że wystąpi krwawienie międzymiesiączkowe lub plamienie w trakcie stosowania drugiego opakowania (podobnie jak w przypadku opóźnienia wystąpienia miesiączki).

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- Występowanie obecnie lub w przeszłości zakrzepicy żyłnej (zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna);

- Występowanie obecnie lub w przeszłości zakrzepicy tętniczej (np. zawał mięśnia sercowego) lub chorób prodromalnych (np. choroba wieńcowa i przemijający atak niedokrwienny);
- Występowanie obecnie lub w przeszłości udaru naczyniowego mózgu;
- Obecność ciężkich lub różnorodnych czynników ryzyka zakrzepicy tętniczej:
 - Cukrzyca z objawami naczyniowymi;
 - Ciężkie nadciśnienie tętnicze;
 - Ciężka dyslipoproteinemia;
- Wrodzone lub nabyte predyspozycje do zakrzepicy żyłnej lub tętniczej, takie jak oporność na aktywowane białko C (APC), niedobór antytrombiny III, niedobór białka C, niedobór białka S, hiperhomocysteinemia i obecność przeciwciał antyfosfolipidowych (przeciwciał antykardiolipinowych, antykoagulantu toczeniowego);
- Występowanie w przeszłości migreny z ogniskowymi objawami neurologicznymi;
- Zapalenie trzustki lub występowanie w przeszłości takiej choroby, jeśli przebiegało z ciężką hipertriglicerydemią;
- Występowanie obecnie lub w przeszłości ciężkiej choroby wątroby, tak długo jak parametry czynności wątroby nie powrócą do wartości prawidłowych;
- Występowanie obecnie lub w przeszłości nowotworów wątroby (łagodnych lub złośliwych);
- Rozpoznanie lub podejrzenie wystąpienia nowotworu złośliwego zależnego od hormonów płciowych (np. narządów płciowych lub piersi);
- Niezdiagnozowane krwawienie z pochwy;
- Brak miesiączki o nieznanym etiologii.
- Jednoczesne stosowanie produktów leczniczych zawierających ombitaswir/parytaprewir/rytonawir oraz dasabuwir (patrz punkt 4.4 i punkt 4.5).

Jeżeli którakolwiek z chorób wystąpi po raz pierwszy w trakcie stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych, należy natychmiast zaprzestać stosowania produktu.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ostrzeżenia

W przypadku obecności którejkolwiek z wymienionych poniżej chorób (czynników ryzyka), należy dokonać oceny stosunku korzyści ze stosowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego do możliwego ryzyka indywidualnie dla każdej pacjentki i omówić wynik tej oceny z pacjentką przed podjęciem decyzji o rozpoczęciu stosowania doustnej antykoncepcji. W razie pogorszenia, zaostrzenia lub wystąpienia po raz pierwszy jakichkolwiek z wymienionych chorób lub czynników ryzyka, pacjentka powinna skontaktować się z lekarzem. Lekarz powinien wtedy zdecydować, czy należy przerwać stosowanie doustnej antykoncepcji.

- Choroby naczyniowe

U pacjentek przyjmujących doustne środki antykoncepcyjne o małej zawartości estrogenów (< 50 µg etynyloestradiolu) badania epidemiologiczne wykazały występowanie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej od około 20 do 40 przypadków na 100 000 kobieto-lat; natomiast ocena tego ryzyka jest niejednoznaczna w odniesieniu do progestagenu. U pacjentek niestosujących doustnej antykoncepcji żylna choroba zakrzepowo-zatorowa występuje u 5 do 10 przypadków na 100 000 kobieto-lat.

Stosowanie jakiegokolwiek złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego niesie zwiększone ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej w porównaniu z pacjentkami niestosującymi takich metod antykoncepcji.

Zwiększone ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej jest największe w pierwszym roku stosowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego. To zwiększone ryzyko jest mniejsze niż ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej związane z ciążą, które oszacowane jest jako 60 przypadków na 100 000 ciąż. W 1-2% przypadków żylna choroba zakrzepowo-zatorowa kończy się zgonem.

Całkowite ryzyko bezwzględne (zakres) żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych dla lewonorgestrelu zawartego w złożonych doustnych środkach antykoncepcyjnych z 30 µg etynyloestradiolu wynosi około 20 przypadków na 100 000 kobieto-lat stosowania.

Badania epidemiologiczne wskazują na związek między stosowaniem złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych i zwiększeniem ryzyka wystąpienia zawału mięśnia sercowego, przemijającego ataku niedokrwinnego oraz udaru mózgu.

Nadzwyczaj rzadko obserwowano wystąpienie zakrzepicy w innych naczyniach krwionośnych, np. wątrobowych, kręzkowych, nerkowych lub żyłach i tętnicach siatkówki u pacjentek stosujących tabletki antykoncepcyjne. Brak porozumienia co do tego czy występowanie tych przypadków wiąże się ze stosowaniem hormonalnych środków antykoncepcyjnych.

Objawy żylnych lub tętniczych zakrzepicy/incydentów zakrzepowo-zatorowych lub udaru naczyniowego mózgu mogą obejmować:

- nietypowy, jednostronny ból nóg i (lub) obrzęk,
- nagły, silny ból w klatce piersiowej, promieniujący lub nie do lewego ramienia,
- nagłą duszność,
- nagły atak kaszlu,
- każdy nietypowy, ciężki, długotrwały ból głowy,
- wystąpienie po raz pierwszy lub pogorszenie migreny,
- nagłą częściową lub całkowitą utratę widzenia,
- podwójne widzenie,
- niewyraźną mowę lub afazję,
- zawroty głowy,
- utratę przytomności z lub bez ogniskowego napadu padaczkowego,
- osłabienie lub silne drętwienie, pojawiające się nagle, dotyczące jednej połowy lub jednej części ciała,
- zaburzenia ruchowe,
- „ostry” brzuch.

Wystąpienie jednego lub więcej spośród wyżej wymienionych objawów może być przyczyną natychmiastowego przerwania stosowania produktu Levomine.

Ryzyko wystąpienia żylnych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych u pacjentek stosujących złożony doustny środek antykoncepcyjny wzrasta z:

- zaawansowanym wiekiem
- dodatnim wywiadem rodzinnym (występowanie żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych u jednego z rodzeństwa lub rodziców we względnie młodym wieku). W przypadku podejrzenia dziedzicznej skłonności do tego typu zaburzeń, pacjentkę należy skierować do specjalisty przed podjęciem decyzji o stosowaniu jakiegokolwiek złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego.
- długotrwałym unieruchomieniem, poważną operacją, jakąkolwiek operacją nóg lub poważnym urazem. W tych sytuacjach zalecane jest przerwanie przyjmowania tabletek (w przypadku planowanej operacji co najmniej 4 tygodnie wcześniej) i nie stosowanie leku przez 2 tygodnie po powrocie do sprawności fizycznej. Należy rozważyć wprowadzenie leczenia przeciwzakrzepowego, w przypadku gdy stosowanie środków antykoncepcyjnych nie zostało wcześniej przerwane.
- otyłością (wskaźnik masy ciała przekraczający 30 kg/m²)
- brak jest jednoznaczności dotyczącej możliwej roli żyłaków i powierzchniowego zakrzepowego zapalenia żył w zapoczątkowaniu lub nasileniu zakrzepicy żylnych.

Ryzyko wystąpienia tętnicznych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych lub udaru naczyniowego mózgu u pacjentek stosujących złożony doustny środek antykoncepcyjny wzrasta z:

- zaawansowanym wiekiem,
- paleniem tytoniu (pacjentkom w wieku powyżej 35 lat należy zalecić zaprzestanie palenia, jeżeli chcą stosować złożony doustny środek antykoncepcyjny),
- dyslipoproteinemią,
- nadciśnieniem tętniczym,
- wystąpieniem migreny, szczególnie migreny z ogniskowymi objawami neurologicznymi,
- chorobą zastawkową serca,
- migotaniem przedsionków.

Obecność jednego poważnego czynnika ryzyka lub wielu czynników ryzyka dotyczących wystąpienia odpowiednio choroby żyłnej lub tętniczej może również stanowić przeciwwskazanie. Należy także wziąć pod uwagę możliwość leczenia przeciwzakrzepowego. Pacjentki stosujące złożony doustny środek antykoncepcyjny należy odpowiednio pouczyć, aby w razie wystąpienia objawów wskazujących na zakrzepicę powiadomiły lekarza. W przypadku podejrzenia lub rozpoznania zakrzepicy, należy przerwać stosowanie złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego. Odpowiednio, ze względu na teratogenne działanie terapii przeciwzakrzepowej (kumaryny), powinny być zastosowane alternatywne metody antykoncepcji.

Należy rozważyć zwiększone ryzyko wystąpienia choroby zakrzepowo-zatorowej w okresie połogu (patrz punkt 4.6).

Do innych stanów chorobowych, które były związane z wystąpieniem działań niepożądanych ze strony naczyń krwionośnych, należą: cukrzyca, toczень rumieniowaty układowy, zespół hemolityczno-mocznicowy oraz przewlekła zapalna choroba jelita grubego (choroba Crohna i wrzodziejące zapalenie okrężnicy).

Zwiększenie częstości występowania i nasilenia migreny podczas przyjmowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego (co może stanowić objaw zwiastujący zaburzenia naczyniowe mózgu) może być przyczyną natychmiastowego zaprzestania stosowania złożonego doustnego leku antykoncepcyjnego.

- Nowotwory

Niektóre badania epidemiologiczne wskazały, że długotrwałe stosowanie złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych może zwiększać ryzyko wystąpienia raka szyjki macicy, jednakże trwają spory o zakres wpływu na te zmiany skutków zachowania seksualnego oraz innych czynników, takich jak wirus brodawczaka ludzkiego (*Human Papilloma Virus*, HPV).

W metaanalizie 54 badań epidemiologicznych wykazano, że u kobiet przyjmujących aktualnie złożone doustne środki antykoncepcyjne nieznacznie zwiększa się względne ryzyko raka piersi (RR = 1,24). To zwiększone ryzyko zmniejsza się stopniowo w ciągu 10 lat po zaprzestaniu stosowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego. Ponieważ rak piersi występuje rzadko u kobiet w wieku poniżej 40 lat, wzrost liczby rozpoznanych przypadków tej choroby u kobiet stosujących w danym momencie lub w przeszłości doustny środek antykoncepcyjny jest niewielki wobec całkowitego ryzyka wystąpienia raka piersi.

W rzadkich przypadkach donoszono o występowaniu łagodnych i, jeszcze rzadziej, złośliwych nowotworów wątroby u kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne. W pojedynczych przypadkach nowotwory te prowadziły do zagrażających życiu krwotoków w obrębie jamy brzusznej. W razie wystąpienia silnego bólu w nadbrzuszu, powiększenia wątroby lub objawów krwotoku w obrębie jamy brzusznej u kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne, należy wziąć pod uwagę guz wątroby w diagnostyce różnicowej.

- Inne stany

Pacjentki z hipertriglicydemią lub takimi zaburzeniami w rodzinie mogą być narażone na zwiększone ryzyko wystąpienia zapalenia trzustki podczas przyjmowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych.

U wielu kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne stwierdzano niewielkie zwiększenie ciśnienia tętniczego, jednakże rzadko ma to znaczenie kliniczne. Nagłe przerwanie stosowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego jest uzasadnione tylko w tych rzadkich przypadkach. Nie potwierdzono związku pomiędzy stosowaniem złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego, a klinicznie objawowym nadciśnieniem tętniczym. Jeżeli w trakcie przyjmowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego istniejące wcześniej nadciśnienie tętnicze, stale podwyższone wartości ciśnienia tętniczego lub znaczny wzrost ciśnienia tętniczego nie odpowiadają na odpowiednie leczenie przeciwnadciśnieniowe, należy odstawić doustną antykoncepcję. Po odpowiednim rozważeniu można powrócić do stosowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego, gdy terapia nadciśnienia tętniczego doprowadzi do normalizacji wartości ciśnienia.

Zarówno w okresie ciąży jak i stosowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego zgłoszono wystąpienie lub pogorszenie następujących schorzeń: żółtaczki i (lub) świądu związanego z występowaniem cholestazy, kamieni żółciowych, porfirii, tocznia rumieniowatego układowego, hemolitycznego zespołu mocznicowego, płasawicy Sydenhama, pemfigoidu ciężarnych (*lac. herpes gestationis*), otosklerozy związanej z utratą słuchu, depresyjnego nastroju, chociaż dowód na związek ze stosowaniem złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego jest nieprzekonujący.

U kobiet z dziedzicznym obrzękiem naczyń ruchomym egzogenne estrogeny mogą wywołać lub zaostrzyć objawy obrzęku naczyń ruchomego.

Ostre lub przewlekłe zaburzenia czynności wątroby mogą wymagać przerwania stosowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego do momentu aż wskaźniki czynności wątroby powrócą do normy. Nawrót żółtaczki cholestatycznej i (lub) świądu związanego z wystąpieniem cholestazy, które występowały w czasie przebytej ciąży lub podczas przyjmowania hormonów płciowych, wymaga zaprzestania stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych.

Pomimo że złożone doustne środki antykoncepcyjne mogą wpływać na oporność obwodową insuliny oraz tolerancję glukozy, brak dowodów na to, że potrzebna jest zmiana trybu leczenia u pacjentów z cukrzycą, stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne zawierające małe dawki substancji czynnych. Jednakże kobiety z cukrzycą należy poddawać starannej obserwacji, szczególnie we wczesnym okresie stosowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego.

Podczas stosowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego obserwowano pogorszenie endogennej depresji, padaczki, choroby Crohna oraz wrzodziejącego zapalenia okrężnicy.

Niezbyt często może wystąpić ostuda na skórze, zwłaszcza u kobiet z ostudą ciężarnych w wywiadzie. Kobiety z tendencją do występowania ostudy powinny unikać ekspozycji na światło słoneczne lub promieniowanie ultrafioletowe w trakcie przyjmowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych.

Levomine zawiera laktozę. Pacjentki z rzadką dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy, które stosują dietę pozbawioną laktozy powinny wziąć pod uwagę ilość laktozy obecnej w tabletkach.

Wzrost poziomu ALT

Podczas badań klinicznych u pacjentów leczonych z powodu wirusowego zapalenia wątroby typu C (HCV) lekami zawierającymi ombitaswir/parytaprewir/rytonawir oraz dasabuwir w połączeniu z rybawiryną lub bez, wzrost poziomu transaminazy (ALT) do poziomu pięciokrotnie przekraczającego granicę normy występował znacznie częściej u kobiet stosujących leki zawierające etynyloestradiol, takie jak złożone hormonalne środki antykoncepcyjne (patrz punkty 4.3 i 4.5).

Badania i konsultacje lekarskie

Przed rozpoczęciem lub powrotem do stosowania Levomine należy zebrać pełny wywiad chorobowy (w tym wywiad rodzinny) oraz wykluczyć ciążę. Należy dokonać pomiaru ciśnienia tętniczego krwi oraz przeprowadzić badanie lekarskie, mając na uwadze przeciwwskazania (patrz punkt 4.3) oraz ostrzeżenia (patrz punkt 4.4). Należy poinformować również pacjentkę o konieczności dokładnego zapoznania się z treścią ulotki i zastosowania się do zawartych w niej zaleceń. Częstość i rodzaj badań powinny być oparte na przyjętych praktycznych wytycznych oraz dostosowane indywidualnie.

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

Zmniejszenie skuteczności

Skuteczność złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych może być zmniejszona w przypadku np. pominięcia tabletki, wystąpienia wymiotów lub biegunki, lub równoczesnego stosowania produktów leczniczych.

Zaburzenia cyklu miesięczkowego

Podczas stosowania wszystkich złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych może wystąpić nieregularne krwawienie (plamienie lub krwawienie międzymiesiączkowe), zwłaszcza w pierwszych miesiącach stosowania tabletek. Dlatego wykonanie badań mających na celu wyjaśnienie przyczyn jakiegokolwiek nieregularnego krwawienia jest znaczące tylko po okresie adaptacyjnym obejmującym około 3 cykle. U pacjentek stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne, zawierające tę samą substancję czynną, obserwowano jakiegokolwiek krwawienie (plamienie i (lub) krwawienie międzymiesiączkowe) przez więcej niż 50% czasu podczas pierwszych 6 miesięcy stosowania tabletek.

W razie utrzymywania się lub wystąpienia nieregularnych krwawień po uprzednio regularnych cyklach, należy rozważyć przyczyny niehormonalne oraz wykonać odpowiednie badania diagnostyczne w celu wykluczenia zmian nowotworowych lub ciąży. Mogą one obejmować łyżeczkowanie.

U niektórych kobiet może nie wystąpić krwawienie z odstawienia w okresie przerwy w przyjmowaniu tabletek. Jeśli złożony doustny środek antykoncepcyjny był stosowany zgodnie z zaleceniami opisanymi w punkcie 4.2, jest mało prawdopodobne, że kobieta jest w ciąży. Jednakże jeśli złożony doustny środek antykoncepcyjny nie był stosowany zgodnie z zaleceniami przed pierwszym brakiem krwawienia z odstawienia lub gdy krwawienie z odstawienia nie wystąpiło dwukrotnie, należy wykluczyć ciążę przed kontynuowaniem stosowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje pomiędzy złożonymi doustnymi środkami antykoncepcyjnymi i innymi lekami mogą zmniejszać skuteczność antykoncepcyjną i (lub) prowadzić do krwawień międzymiesiączkowych.

Zmniejszone wchłanianie: leki, które zwiększają motorykę przewodu pokarmowego, np. metoklopramid mogą zmniejszać wchłanianie hormonów.

Metabolizm wątrobowy: interakcje mogą wystąpić z lekami, które indukują enzymy mikrosomalne wątroby powodując wzrost klirensu hormonów płciowych.

Leki te obejmują pochodne hydantoiny (np. fenytoina), barbiturany, prymidon, karbamazepinę, ryfampicynę oraz możliwie także oksykarmazepinę, topiramát, felbutamat i gryzeofulwinę. Produktów roślinnych zawierających ziele dziurawca nie należy przyjmować jednocześnie z tabletkami Levomine, ponieważ może to potencjalnie prowadzić do utraty skuteczności

antykonceptyjnej. Odnotowano wystąpienie krwawienia międzymiesiączkowego i niezamierzonej ciąży. Działanie indukowanego enzymu może utrzymywać się przez 2 tygodnie po zaprzestaniu leczenia z użyciem ziela dziurawca.

Zaobserwowano również, że inhibitory proteazy HIV (np. ritonavir) i nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (np. newirapina) oraz ich połączenia potencjalnie wpływają na metabolizm wątrobowy.

Pacjentki leczone którymkolwiek z tych leków powinny przejściowo stosować metodę barierową lub inną metodę antykoncepcji w połączeniu ze złożonym doustnym środkiem antykoncepcyjnym. Z lekami indukującymi enzymy wątrobowe należy stosować metodę barierową przez cały okres leczenia lekiem towarzyszącym i przez 28 dni po zaprzestaniu jego stosowania.

Jeśli leczenie przebiega po zakończeniu opakowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego, kolejne opakowanie należy rozpocząć natychmiast po poprzednim, bez zwykłej przerwy w przyjmowaniu tabletek.

Doustne środki antykoncepcyjne mogą wpływać negatywnie na metabolizm innych leków. Zwiększone stężenia cyklosporyny w osoczu obserwowano przy jednoczesnym stosowaniu doustnych środków antykoncepcyjnych. Wykazano, że złożone doustne środki antykoncepcyjne indukują metabolizm lamotryginy, co skutkuje subterapeutycznymi stężeniami lamotryginy w osoczu.

Uwaga: w celu zidentyfikowania potencjalnych interakcji, należy przeprowadzić wywiad dotyczący jednocześnie stosowanych leków.

Badania laboratoryjne

Stosowanie sterydów antykoncepcyjnych może wpływać na wyniki niektórych badań laboratoryjnych, w tym wskaźniki biochemiczne czynności wątroby, tarczycy, nadnerczy i nerek, stężenie białek nośnikowych w osoczu krwi (np. kortykosteroidy wiążące globuliny oraz frakcje lipid/lipoproteina), parametry metabolizmu węglowodanów oraz parametry krzepnięcia oraz fibrynolizy. Powyższe zmiany zazwyczaj utrzymują się w prawidłowym zakresie wartości laboratoryjnych.

Interakcje farmakodynamiczne

Jednoczesne stosowanie z lekami zawierającymi ombitaswir/parytaprewir/rytonawir oraz dasabuwir w połączeniu z rybawiryną lub bez, może zwiększyć ryzyko wzrostu poziomu ALT (patrz punkty 4.3 i 4.4). Dlatego pacjentki stosujące Levomine, przed rozpoczęciem terapii farmakologicznej wymienionymi lekami powinny zmienić metodę antykoncepcji (np. na antykoncepcję hormonalną jednoskładnikową lub metody niehormonalne). Stosowanie leku Levomine można wznowić po około 2 tygodniach od zakończenia leczenia wyżej wymienionymi lekami.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Produkt Levomine nie jest wskazany w okresie ciąży.

Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę w czasie stosowania Levomine, należy natychmiast zaprzestać stosowania produktu.

Większość badań epidemiologicznych nie wykazało jednakże zwiększonego ryzyka wystąpienia wad u dzieci urodzonych przez kobiety przyjmujące tabletki antykoncepcyjne przed zajściem w ciążę ani jakiegokolwiek działania teratogennego po niezamierzonym przyjmowaniu tabletek antykoncepcyjnych we wczesnym okresie ciąży.

Tabletki antykoncepcyjne mogą wpływać na laktację, ponieważ mogą one zmniejszać ilość kobiecego mleka oraz zmieniać jego skład. Dlatego zazwyczaj nie zaleca się stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych, dopóki kobieta nie zaprzestanie karmienia dziecka piersią. Niewielkie ilości steroidów antykoncepcyjnych i (lub) ich metabolitów mogą przenikać do mleka kobiecego. Te ilości mogą wpływać na noworodka.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Nie obserwowano wpływu złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Najbardziej powszechnie występującą niepożądaną reakcją u pacjentek stosujących produkty złożone z etynyloestradiolem i lewonorgestrem jest ból głowy (17-24% kobiet).

Innymi działaniami niepożądanymi obserwowanymi u pacjentek stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne, w tym Levomine są:

Układy i narządy	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)	Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)
Zaburzenia układu immunologicznego			nadwrażliwość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		zatrzymanie płynów w organizmie	
Zaburzenia psychiczne	depresyjny nastrój, zmienny nastrój	zmniejszenie libido	zwiększenie libido
Zaburzenia układu nerwowego		migrena	
Zaburzenia oka			nietolerancja soczewek kontaktowych
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	wysypka	pokrzywka	rumień guzowaty, rumień wielopostaciowy
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności, ból brzucha	wymioty, biegunka	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	wrażliwość piersi, ból piersi	powiększenie piersi	wydzielina z piersi, upławy
Badania diagnostyczne	zwiększenie masy ciała		zmniejszenie masy ciała

U kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne obserwowano następujące ciężkie działania niepożądane, które są omówione w punkcie 4.4.

- Żylne choroby zakrzepowo-zatorowe
- Tętnicze choroby zakrzepowo-zatorowe
- Nadciśnienie tętnicze
- Nowotwory wątroby
- Choroba Crohna, wrzodziejące zapalenie okrężnicy, padaczka, migrena, gruczolistość (endometrioza), mięśniak macicy, porfiria, toczeń rumieniowaty układowy, pemfigoid ciężarnych (*lac. herpes gestationis*), płasawica Sydenhama, hemolityczny zespół mocznicowy, żółtaczkę cholestatyczną.

Częstość zdiagnozowanych przypadków raka piersi jest nieznacznie zwiększona wśród pacjentek stosujących doustny środek antykoncepcyjny. Ponieważ rak piersi występuje rzadko u kobiet w wieku poniżej 40 lat, wzrost liczby rozpoznanych przypadków tej choroby u kobiet stosujących doustne środki antykoncepcyjne jest niewielki wobec całkowitego ryzyka wystąpienia raka piersi. Nie jest

znany związek przyczynowy ze stosowaniem złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego. W celu uzyskania dalszych informacji, patrz punkt 4.3 i 4.4.

U kobiet z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym egzogenne estrogeny mogą wywołać lub zaostrzyć objawy obrzęku naczynioruchowego.

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

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Brak doniesień dotyczących poważnych skutków przedawkowania. Objawy, które mogą być spowodowane przedawkowaniem, to: nudności, wymioty oraz niewielkie krwawienie z pochwy u młodych dziewcząt. Nie ma antidotum, a leczenie jest objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Progestageny i estrogeny, produkt złożony.

Kod ATC: G03AA07

Skuteczność antykoncepcyjna złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych jest oparta na wzajemnym współdziałaniu różnych czynników. Najważniejsze wśród tych czynników to hamowanie owulacji oraz zmiany w śluzie szyjki macicy.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Lewonorgestrel

Wchłanianie

Lewonorgestrel podawany doustnie wchłania się szybko i całkowicie. Maksymalne stężenie w osoczu, około 3-4 ng/ml, jest osiągnięte po 1 godzinie po przyjęciu tabletki Levomine. Biodostępność wynosi prawie 100%.

Dystrybucja

Lewonorgestrel wiąże się z albuminami osocza i globuliną wiążącą hormony płciowe (ang. *Sex Hormone Binding Globulin*, SHBG). Tylko 1,1% całkowitego stężenia leku w osoczu występuje w postaci wolnej, około 65% wiąże się specyficznie z SHBG i około 35% wiąże się niespecyficznie z albuminami. Wzrost stężenia SHBG indukowany etynyloestradiolem wpływa na względną dystrybucję lewonorgestrelu w różnych frakcjach globulin. Indukcja białek wiążących powoduje wzrost frakcji związanej z SHBG oraz spadek frakcji związanej z albuminami. Pozorna objętość dystrybucji lewonorgestrelu wynosi 129 l po podaniu pojedynczej dawki.

Metabolizm

Lewonorgestrel jest całkowicie metabolizowany na typowych szlakach metabolizmu sterydów. Szybkość klirensu metabolicznego z surowicy wynosi około 1,0 ml/min/kg.

Wydalenie

Stężenia lewonorgestrelu w surowicy zmniejszają się w dwóch fazach. Końcowa faza charakteryzuje się okresem półtrwania wynoszącym około 25 godzin. Lewonorgestrel nie jest wydalany w postaci niezmienionej. Jego metabolity wydane są z moczem i drogami żółciowymi (z kałem) w stosunku około 1:1. Okres półtrwania wydalania metabolitu wynosi około 1 dnia.

Stan stacjonarny

Podczas ciągłego stosowania tabletek Levomine, stężenia lewonorgestrelu w surowicy wzrastają około 3-krotnie osiągając stan stacjonarny podczas drugiej połowy cyklu leczenia. Na farmakokinetykę lewonorgestrelu wpływają stężenia SHBG w osoczu, które wzrastają 1,5-1,6-krotnie podczas stosowania estradiolu. Dlatego szybkość klirensu z surowicy oraz objętość dystrybucji są nieznacznie zmniejszone w stanie stacjonarnym (0,7 ml/min/kg i około 100 l).

Etynyloestradiol

Wchłanianie

Etynyloestradiol podawany doustnie wchłania się szybko i całkowicie. Maksymalne stężenie w surowicy, około 95 pg/ml, jest osiągane w ciągu 1-2 godzin po przyjęciu tabletki Levomine. W trakcie wchłaniania i pierwszego przejścia w wątrobie etynyloestradiol jest intensywnie metabolizowany, wskutek czego średnia biodostępność po podaniu doustnym wynosi około 45% (zmiennosc osobnicza około 20-65%).

Dystrybucja

Etynyloestradiol jest wysoko (około 98%), ale niespecyficznie wiązany z albuminami w surowicy oraz pobudza wzrost stężenia SHBG w surowicy. Względna objętość dystrybucji etynyloestradiolu wynosi 2,8 – 8,6 l/kg.

Metabolizm

Etynyloestradiol podlega przemianie przedukładowej zarówno w błonach śluzowych dwunastnicy, jak i w wątrobie. Etynyloestradiol jest początkowo metabolizowany na drodze aromatycznej hydroksylacji powodując powstanie różnych hydroksylowanych i metylowanych metabolitów, które występują w postaci wolnych metabolitów lub połączeń z glukuronidami lub siarczanami w surowicy. Szybkość klirensu metabolicznego z surowicy wynosi 2,3 – 7 ml/min/kg.

Wydalenie

Stężenia etynyloestradiolu w surowicy zmniejszają się w dwóch fazach charakteryzujących się okresami półtrwania wynoszącymi odpowiednio około 1 godziny i 10-20 godzin.

Etynyloestradiol nie jest wydalany w postaci niezmienionej. Jego metabolity są wydane drogami moczowymi i drogami żółciowymi w stosunku 4:6, a okres półtrwania wynosi około 1 dnia.

Stan stacjonarny

Stężenie lewonorgestrelu w surowicy wzrasta około 2-krotnie po dalszym stosowaniu tabletek Levomine. Z powodu zmiennego okresu półtrwania fazy końcowej w klirensie surowicy i dziennego podania, stan stacjonarny zostaje osiągnięty po około tygodniu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Przedkliniczne badania (toksyczności ogólnej, genotoksyczności, rakotwórczości i toksycznego wpływu na reprodukcję) nie wykazały innych skutków niż te, które mogą być wyjaśnione w oparciu o znany hormonalny profil etynyloestradiolu i lewonorgestrelu.

Należy jednak pamiętać, że steroidy płciowe mogą pobudzać wzrost pewnych hormonozależnych tkanek i guzów.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Laktoza jednowodna
Skrobia kukurydziana
Maltodekstryna
Magnezu stearynian
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)

Otoczka tabletki:

Hypromeloza 6cP
Tytanu dwutlenek (E 171)
Makrogol 400
Żelaza tlenek żółty (E 172)
Żółcień chinolinowa, lak

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Przezroczysty blister PVC/PE/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań:

21 tabletek powlekanych w 1 blisterze
63 tabletki powlekane w 3 blisterach
126 tabletek powlekanych w 6 blisterach

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

SUN-FARM Sp. z o.o.
ul. Dolna 21
05-092 Łomianki

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 18389

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

21/06/2011

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

06.2017