

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Leverette mini, 0,10 mg + 0,02 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda powlekana tabletkę zawiera 0,10 mg lewonorgestrelu i 0,02 mg etynyloestradiolu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda tabletkę zawiera 89,38 mg laktozy bezwodnej.

Otoczka tabletkę zawiera czerwień allura AC, lak (E129), indygotynę, lak (E132) i lecytynę sojową.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletkę powlekane.

Tabletkę koloru różowego, okrągłe o średnicy mniej więcej 5,7 mm.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Antykoncepcja doustna

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Droga podania: Podanie doustne

#### **Jak stosować lek Leverette mini**

Tabletkę 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 21 kolejnych dni. Każde kolejne opakowanie rozpoczyna się następnego dnia po 7. dniowej przerwie w stosowaniu tabletek, podczas której wystąpi krwawienie z odstawienia.

Krwawienie z odstawienia rozpoczyna się zwykle w 2. do 3. dnia od przyjęcia ostatniej tabletkę i może nie skończyć się przed rozpoczęciem następnego opakowania.

#### **Jak rozpocząć stosowanie produktu leczniczego Leverette mini**

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 (ang. *combined oral contraceptive* – COC), system terapeutyczny dopochwowy lub system transdermalny):

Kobieta powinna rozpocząć przyjmowanie produktu leczniczego Leverette mini następnego dnia po przyjęciu ostatniej tabletki zawierającej substancje czynne poprzedniego złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego, ale nie później niż następnego dnia po zakończeniu typowej przerwy w przyjmowaniu tabletek lub po przyjęciu tabletek placebo poprzedniego złożonego środka antykoncepcyjnego. W przypadku stosowania przez pacjentkę systemu terapeutycznego dopochwowego lub systemu transdermalnego pacjentka powinna rozpocząć stosowanie produktu leczniczego Leverette mini najlepiej w dniu ich usunięcia, ale najpóźniej w chwili, gdy miały być one ponownie założone.

Zmiana z produktu leczniczego zawierającego wyłącznie progestagen (doustna antykoncepcja zawierająca wyłącznie progestagen, wstrzyknięcie, implant) lub systemu terapeutycznego domacicznego uwalniającego progestagen (ang. *Intrauterine System - IUS*):

Kobieta przyjmująca doustną antykoncepcję zawierającą wyłącznie progestagen może przejść na stosowanie produktu leczniczego Leverette mini w dowolnym dniu cyklu (w przypadku implantu lub IUS w dniu ich usunięcia, w przypadku produktu leczniczego stosowanego we wstrzyknięciach – w dniu, gdy powinno zostać wykonane następne wstrzyknięcie). Jednak we wszystkich tych przypadkach zaleca się stosowanie dodatkowo barierową metodę antykoncepcyjną przez pierwszych 7 dni przyjmowania tabletek produktu leczniczego Leverette mini.

Po poronieniu w pierwszym trymestrze ciąży

Kobieta może od razu rozpocząć stosowanie produktu leczniczego Leverette mini. W takim przypadku nie jest konieczne stosowanie dodatkowych metod antykoncepcji.

Po porodzie lub poronieniu w drugim trymestrze ciąży

Należy poinformować kobietę, że przyjmowanie tabletek trzeba rozpocząć od 21. do 28. dnia po porodzie lub poronieniu w drugim trymestrze ciąży. W przypadku późniejszego rozpoczęcia stosowania tabletek należy poinformować kobietę o konieczności stosowania dodatkowo mechanicznej metody antykoncepcji przez pierwszych 7 dni przyjmowania tabletek. Jeśli doszło do stosunku, przed rozpoczęciem stosowania COC, należy wykluczyć ciążę lub odczekać do wystąpienia pierwszego krwawienia miesięczkowego.

W przypadku karmienia piersią, patrz punkt 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację.

### **Postępowanie w przypadku pominięcia tabletki**

Jeżeli od czasu planowego przyjęcia tabletki upłynęło **mniej niż 12 godzin**, skuteczność ochrony antykoncepcyjnej nie ulega zmniejszeniu. Przypomniawszy sobie o pominiętej dawce, pacjentka powinna natychmiast przyjąć tabletkę, a kolejne dawki stosować o zwykłej porze.

Jeżeli od czasu planowego przyjęcia tabletki upłynęło **więcej niż 12 godzin**, skuteczność ochrony antykoncepcyjnej może być zmniejszona. W takim przypadku 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 następuje po 7 dniach ciągłego przyjmowania tabletek.

W związku z tym, następujące kroki powinny zostać podjęte w przypadku pominięcia przyjęcia tabletki:

- 1. tydzień

Przypomniawszy sobie o pominiętej dawce, pacjentka powinna natychmiast przyjąć ostatnią pominiętą tabletkę, nawet jeżeli oznacza to jednoczesne przyjęcie dwóch tabletek. Następne tabletki należy przyjmować o zwykłej porze. Ponadto przez kolejne 7 dni należy dodatkowo stosować barierową metodę antykoncepcji, np. prezerwatywę. Jeżeli w ciągu poprzednich 7 dni doszło do stosunku, należy uwzględnić możliwość zajścia w ciążę. Im więcej dawek pominięto i im mniej czasu pozostało do normalnej przerwy w stosowaniu tabletek, tym większe jest ryzyko zajścia w ciążę.

- 2. tydzień

Przypomniawszy sobie o pominiętej dawce, pacjentka powinna natychmiast przyjąć ostatnią pominiętą tabletkę, nawet jeżeli oznacza to jednoczesne przyjęcie dwóch tabletek. Następne tabletki należy przyjmować o zwykłej porze. Jeżeli w ciągu 7 dni przed pominięciem tabletki stosowano właściwe dawkowanie, nie ma konieczności stosowania dodatkowych środków antykoncepcji. Jednak, jeśli wcześniej popełniono błędy w dawkowaniu lub jeżeli pominięto więcej niż 1 tabletkę, należy przez 7 dni stosować dodatkową metodę antykoncepcji.

- 3. tydzień

Istnieje znaczne ryzyko zmniejszenia skuteczności metody ze względu na zbliżającą się 7-dniową przerwę w stosowaniu tabletek. Jednak odpowiednio dostosowując schemat przyjmowania tabletek, można zapobiec zmniejszeniu skuteczności ochrony antykoncepcyjnej. Zastosowanie jednej z dwóch poniższych 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 dwóch wymienionych 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, aż do wykorzystania tabletek z substancją czynną. Następnego dnia po przyjęciu ostatniej tabletki z obecnie stosowanego opakowania, kobieta powinna przyjąć pierwszą z kolejnego opakowania czyli bez przerwy między 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, może wystąpić plamienie lub niewielkie krwawienie śródcykliczne.
2. Można również zalecić zaprzestanie przyjmowania tabletek z obecnie stosowanego opakowania. Należy wówczas zrobić przerwę w przyjmowaniu tabletek trwającą do 7 dni, uwzględniając dni, w których pominięto tabletki, a następnie zalecić rozpoczęcie nowego opakowania.

Jeśli pacjentka pominęła kilka tabletek, a podczas przerwy w przyjmowaniu tabletek 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 wystąpiły wymioty lub ciężka biegunka, należy możliwie jak najszybciej przyjąć kolejną (dodatkową) tabletkę. Dodatkową tabletkę należy przyjąć w miarę możliwości przed upływem 12 godzin od zwykłego czasu stosowania. Jeżeli upłynie ponad 12 godzin, należy uwzględnić zalecenia dotyczące pominięcia dawki, przedstawione w punkcie 4.2 „Postępowanie w przypadku pominięcia tabletek”. Jeżeli kobieta nie chce zmieniać dotychczasowego schematu dawkowania, powinna przyjąć dodatkową (dodatkowe) tabletkę (tabletki) z nowego opakowania.

## Jak opóźnić krwawienie z odstawienia

Aby opóźnić dzień wystąpienia krwawienia z odstawienia, należy bez zachowania przerwy rozpocząć stosowanie produktu leczniczego Leverette mini z następnego opakowania. Wydłużenie okresu do wystąpienia krwawienia z odstawienia może trwać według potrzeby nawet do zakończenia przyjmowania tabletek z drugiego opakowania. W czasie wydłużonego cyklu może wystąpić krwawienie śródcykliczne lub plamienie. Regularne przyjmowanie produktu leczniczego Leverette mini należy wznowić po okresie 7-dniowej przerwy w stosowaniu tabletek.

Aby zmienić dzień wystąpienia krwawienia z odstawienia na inny dzień tygodnia niż w aktualnie stosowanym schemacie dawkowania, można zalecić skrócenie zbliżającego się okresu bez przyjmowania tabletek o dowolną liczbę dni. Im krótsza przerwa, tym większe jest prawdopodobieństwo, że nie wystąpi krwawienie z odstawienia, natomiast w trakcie przyjmowania tabletek z kolejnego opakowania może dojść do krwawienia śródcyklicznego i plamienia (podobnie jak w przypadku opóźnienia krwawienia z odstawienia).

### 4.3 Przeciwwskazania

Nie należy stosować złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych w przypadku poniższych stanów. Jeżeli którykolwiek z poniższych stanów wystąpi po raz pierwszy podczas stosowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego, należy natychmiast przerwać jego przyjmowanie.

- Występowanie lub ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ang. *venous thromboembolism*, VTE)
  - o Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa - czynna (leczona przeciwzakrzepowymi produktami leczniczymi) lub przebyta żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa, np. zakrzepica żył głębokich (ang. *deep venous thrombosis*, DVT), zatorowość płucna (ang. *pulmonary embolism*, PE).
  - o Znana dziedziczna lub nabyta predyspozycja do występowania żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej np. oporność na aktywowane białko C (ang. *activated protein C*, APC) (w tym czynnik V Leiden), niedobór antytrombiny III, niedobór białka C, niedobór białka S
  - o Rozległy zabieg operacyjny związany z długotrwałym unieruchomieniem (patrz punkt 4.4)
  - o Wysokie ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej wskutek występowania wielu czynników ryzyka (patrz punkt 4.4).
- Występowanie lub ryzyko tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych (ang. *arterial thromboembolism*, ATE)
  - o Tętnicze zaburzenia zakrzepowo-zatorowe - czynne (np. zawał mięśnia sercowego) lub objawy prodromalne (np. dławica piersiowa)
  - o Choroby naczyń mózgowych - czynny udar, przebyty udar lub objawy prodromalne w wywiadzie (np. przemijający napad niedokrwienności, ang. *transient ischaemic attack*, TIA)
  - o Stwierdzona dziedziczna lub nabyta skłonność do występowania tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych np. hiperhomocysteinemia i obecność przeciwciał antyfosfolipidowych (przeciwciała antykardiolipinowe, antykoagulant toczniowy)
  - o Migrena z ogniskowymi objawami neurologicznymi w wywiadzie
  - o Wysokie ryzyko zaburzeń zakrzepowo-zatorowych tętnic z powodu występowania wielu czynników ryzyka (patrz punkt 4.4) lub występowania jednego z poważnych czynników ryzyka, takich jak:
    - cukrzyca ze zmianami naczyniowymi,
    - ciężkie nadciśnienie tętnicze,
    - ciężka dyslipoproteinemia,
- Występowanie obecnie lub w przeszłości zapalenie trzustki, jeśli związane jest z ciężką hipertrójglicydemią,
- Występowanie obecnie lub w przeszłości ciężkiej choroby wątroby do czasu powrotu wyników testów 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,
- Występowanie w przeszłości migrenowych bólów głowy z ogniskowymi objawami neurologicznymi.
- Nadwrażliwość na substancje czynne, soję, barwniki azowe lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Przeciwwskazane jest stosowanie produktu Leverette mini z produktami leczniczymi zawierającymi ombitaswir/parytaprewir/rytonawir i dasabuwir (patrz punkty 4.4 i 4.5).

#### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

##### **Ostrzeżenia**

Jeżeli występują jakiegokolwiek objawy lub czynniki ryzyka wymienione poniżej, należy omówić z pacjentką zasadność stosowania produktu leczniczego Leverette mini.

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

Leverette mini zawiera barwniki azowe: czerwień Allura AC, lak (E129) oraz Indygotynę lak, (E132), które mogą powodować alergie.

##### *Zaburzenia krążenia*

Obecność jednego znaczącego lub kilku czynników ryzyka chorób naczyń żylnych lub tętniczych, odpowiednio, może być kolejnym przeciwwskazaniem. W takich przypadkach należy również rozważyć możliwość leczenia przeciwzakrzepowego. Kobiety stosujące złożone doustne środki antykoncepcyjne należy poinformować o konieczności powiadomienia lekarza w przypadku zauważenia objawów sugerujących zakrzepicę. W przypadku podejrzenia lub rozpoznania zakrzepicy, należy zaprzestać stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych. Z uwagi na teratogenne działanie przeciwzakrzepowych produktów leczniczych (pochodne kumaryny) należy zastosować inną odpowiednią metodę zapobiegania ciąży.

Należy uwzględnić zwiększenie ryzyka żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej w okresie połogu (patrz punkt 4.6 Wpływ na płodność ciążę i laktację).

##### **Ryzyko żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej**

Stosowanie jakichkolwiek złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych wiąże się ze zwiększonym ryzykiem żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej w porównaniu do sytuacji, gdy terapia nie jest stosowana. **Stosowanie produktów zawierających lewonorgestrel, norgestimat lub noretisteron jest związane z najmniejszym ryzykiem żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Decyzja o zastosowaniu produktu leczniczego Leverette mini powinna zostać podjęta wyłącznie po rozmowie z pacjentką, w celu zapewnienia, że rozumie ona ryzyko żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej związane z produktem leczniczym Leverette mini, jak obecne czynniki ryzyka wpływają na to ryzyko oraz, że ryzyko żylnej 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 środków antykoncepcyjnych i nie są w ciąży, w okresie roku rozwinię się żylna choroba zakrzepowo-zatorowa. Jakkolwiek ryzyko to może być znacznie większe, w zależności od czynników ryzyka występujących u danej pacjentki (patrz poniżej).

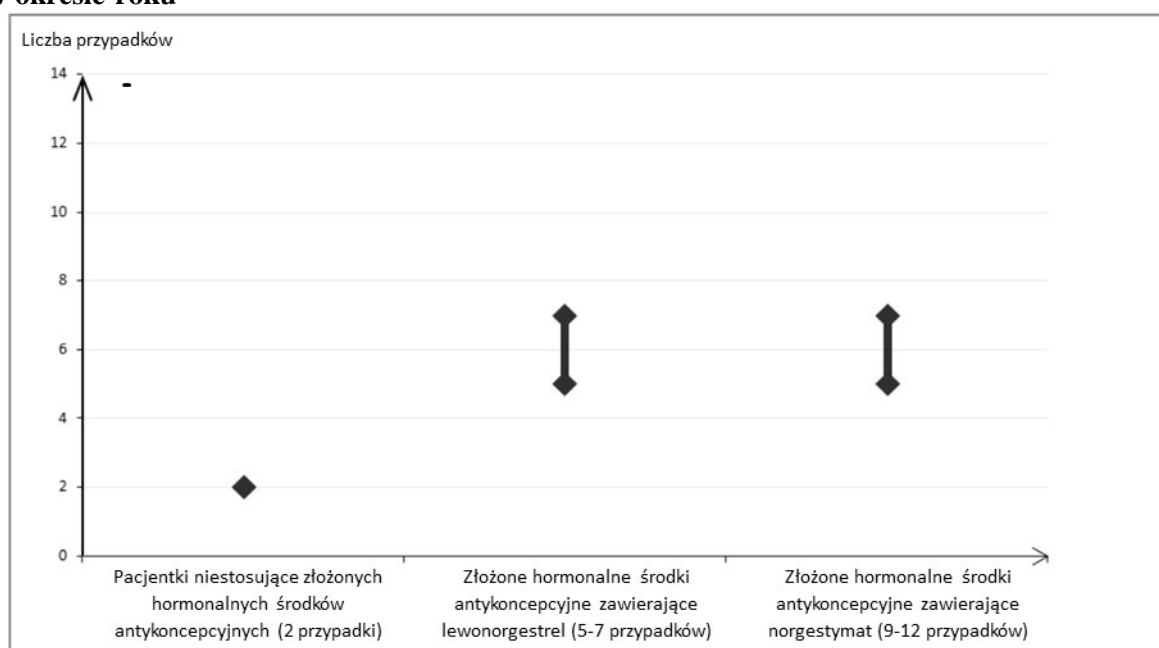
Szacuje się, że spośród 10 000 kobiet, które stosują złożone hormonalne środki antykoncepcyjne zawierające lewonorgestrel, u około 6 kobiet<sup>1</sup> w okresie roku rozwinie się żylna choroba zakrzepowo-zatorowa.

<sup>1</sup> Punkt środkowy z zakresu od 5 do 7 na 10 000 kobiet w okresie roku, w oparciu o relatywne ryzyko wynoszące około 2,3 do 3,6 dla złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych zawierających lewonorgestrel w porównaniu do sytuacji, gdy terapia nie jest stosowana.

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



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

### Czynniki ryzyka żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej

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

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

**Tabela: Czynniki ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej**

<b>Czynnik ryzyka</b>	<b>Uwagi</b>
Otyłość (wskaźnik masy ciała (BMI) powyżej 30 kg/m <sup>2</sup> )	Ryzyko istotnie zwiększa się ze wzrostem BMI.  Jest to szczególnie istotne do oceny, jeśli występują również inne czynniki ryzyka.
Długotrwałe unieruchomienie, rozległy zabieg operacyjny, jakiegokolwiek zabieg operacyjny w obrębie kończyn dolnych lub miednicy, zabieg neurochirurgiczny lub poważny uraz  Uwaga: tymczasowe unieruchomienie, w tym podróż samolotem >4 godzin może również stanowić czynnik ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, szczególnie u kobiet ze współistniejącymi innymi czynnikami ryzyka.	W powyższych sytuacjach zaleca się przerwanie stosowania plastrów/tabletek/systemu dopochwowego na co najmniej 4 tygodnie przed planowanym zabiegiem chirurgicznym i nie wznawianie stosowania produktu leczniczego przed upływem dwóch tygodni od czasu powrotu do sprawności ruchowej. Należy stosować inną metodę antykoncepcji, aby uniknąć niezamierzonego zajścia w ciążę.  Należy rozważyć leczenie przeciwzakrzepowe, jeśli stosowania produktu leczniczego Leverette mini nie przerwano odpowiednio wcześniej.
Dodatni wywiad rodzinny (występowanie żylnych 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.
Inne schorzenia związane z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową	Nowotwór, toczeń rumieniowaty układowy, zespół hemolityczno-mocznicowy, 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 żylną chorobę zakrzepowo-zatorową.

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

### **Objawy żylną chorobę zakrzepowo-zatorową (zakrzepicy żył głębokich oraz zatorowości płucnej)**

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

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

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

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

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

Niektóre z tych objawów (np. „spłycenie oddechu”, „kaszel”) są niespecyficzne i mogą być niepoprawnie zinterpretowane jako występujące częściej lub mniej poważne stany (np. zakażenia układu oddechowego).

Inne objawy zamknięcia naczyń mogą obejmować: nagły ból, obrzęk oraz lekko niebieskie przebarwienie kończyn.

Jeżeli zamknięcie 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 incydentów naczyniowo-mózgowych (np. przemijającego napadu niedokrwiennego, udaru). Przypadki tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych mogą być śmiertelne.



### **Czynniki ryzyka tętnicznych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych**

Ryzyko wystąpienia tętnicznych powikłań zakrzepowo-zatorowych lub napadów naczyniowo-mózgowych u pacjentek stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne jest zwiększone u kobiet, u których występują czynniki ryzyka (patrz tabela). Produkt leczniczy Leverette mini jest przeciwwskazany, jeżeli u pacjentki występuje jeden poważny lub jednocześnie kilka czynników ryzyka tętnicznych 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.

**Tabela: Czynniki ryzyka tętnicznych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych**

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

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

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

Objawy zawału serca (ang. *myocardial infarction*, MI) mogą obejmować:

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

### *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 leczniczych, 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 leczniczych.

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, to jednak tylko 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 ciągły 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; toczeń rumieniowaty układowy; zespół hemolityczno-mocznicowy; płasawica Sydenhama; opryszczka ciężarnych; utrata słuchu związana z otosteklerozą.

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.

Każda tabletką zawiera laktozę. Pacjentki z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinny stosować tego leku.

## **Badania lekarskie i (lub) konsultacje**

Przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Leverette mini lub przed ponownym zastosowaniem produktu leczniczego Leverette mini, 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 leczniczego Leverette mini w porównaniu z innymi złożonymi hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi, objawy żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych 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 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 doustne środki antykoncepcyjne nie chronią przed zakażeniem wirusem HIV (AIDS) oraz przed innymi chorobami przenoszonymi drogą płciową.

## **Zwiększenie aktywności AlAT**

Podczas badań klinicznych, u pacjentek leczonych z powodu wirusowego zapalenia wątroby typu C (HCV, ang. hepatitis C virus infection) produktami leczniczymi zawierającymi ombitaswir/parytaprewir/rytonawir i dasabuwir z rybawiryną lub bez rybawiryny, zwiększenie aktywności transaminazy (AlAT) do wartości ponad 5-krotnie większych niż górna granica normy, wystąpiło istotnie częściej u kobiet stosujących produkty lecznicze zawierające etynyloestradiol, takie jak złożone hormonalne środki antykoncepcyjne (patrz punkty 4.3 i 4.5).

## *Zmniejszenie skuteczności działania*

Skuteczność działania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych może być zmniejszona w przypadku np. 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 przerwy w przyjmowaniu tabletek. 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 złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego.

## 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Uwaga: należy się zapoznać z informacjami o jednocześnie stosowanych produktach leczniczych, aby rozpoznać możliwe interakcje.

### Wpływ innych produktów leczniczych na działanie produktu leczniczego Leverette mini

Mogą wystąpić interakcje z produktami leczniczymi indukującymi enzymy mikrosomalne w postaci zwiększenia klirensu hormonów płciowych co może prowadzić do krwawienia śródcyklicznego i (lub) zmniejszenia skuteczności antykoncepcyjnej produktu leczniczego.

#### Postępowanie

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

#### Leczenie krótkoterminowe

Kobiety leczone produktami leczniczymi indukującymi enzymy powinny tymczasowo stosować dodatkowo mechaniczną metodę antykoncepcji lub inną metodę antykoncepcji. Metoda mechaniczna musi być stosowana podczas całego okresu leczenia skojarzonego oraz przez 28 dni po zakończeniu leczenia. Jeśli leczenie to trwa dłużej niż przyjmowanie tabletek z bieżącego opakowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego, następne opakowanie należy rozpocząć zaraz po poprzednim, bez stosowania zwyczajowej przerwy w przyjmowaniu tabletek.

#### Leczenie długoterminowe

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

W piśmiennictwie opisano następujące interakcje.

*Substancje zwiększające klirens złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych (zmniejszające skuteczność poprzez indukcję enzymów) np.*

barbiturany, bosentan, karbamazepina, fenytoina, prymidon, ryfampicyna, produkty lecznicze stosowane w leczeniu zakażeń wirusem HIV - rytonawir, newirapina, efawirenz, oraz prawdopodobnie również felbamat, gryzeofulwina, okskarbamazepina, topiramamat oraz produkty ziołowe zawierające ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*).

*Substancje wywierające różny wpływ na klirens złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych*

Równoczesne stosowanie złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych z inhibitorami proteazy HIV i nienukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy, włączając połączenie z inhibitorami HCV, może zwiększać lub zmniejszać stężenie estrogenów lub progestagenów w osoczu.

W niektórych przypadkach zmiany te mogą mieć znaczenie kliniczne.

W związku z tym, należy zapoznać się z informacją o leku jednocześnie stosowanych produktów leczniczych przeciwko HIV lub HCV w celu zidentyfikowania możliwych interakcji i zastosowania odpowiednich zaleceń. W przypadku jakichkolwiek wątpliwości, należy stosować dodatkowe mechaniczne środki antykoncepcyjne w przypadku stosowania inhibitorów proteazy i nienukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy.

*Substancje zmniejszające klirens złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych (inhibitory enzymów)*

Znaczenie kliniczne potencjalnych interakcji z inhibitorami enzymów jest nieznane.

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

W wielodawkowym badaniu, jednoczesne zastosowaniem drospirenon (3 mg/dobę) + etynyloestradiol (0,02 mg/dobę) z silnym inhibitorem CYP3A4, ketokonazolu przez 10 dni, spowodowało zwiększenie AUC (0-24 h) drospirenonu i etynyloestradiolu odpowiednio 2,7 i 1,4 krotnie.

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

### **Wpływ produktu leczniczego Leverette mini 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) jak i zmniejszać się (np. lamotrygina).

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

### **Interakcje farmakodynamiczne**

Jednoczesne stosowanie z produktami leczniczymi zawierającymi ombitaswir/parytaprewir/rytonawir i dasabuwir z rybawiryną lub bez rybawiryny, może zwiększyć ryzyko zwiększenia aktywności ALAT (patrz punkty 4.3 i 4.4). Z tego względu, pacjentki stosujące produkt leczniczy Leverette mini przed rozpoczęciem terapii tym połączeniem leków, muszą zastosować inną, alternatywną metodę antykoncepcji (np. antykoncepcję zawierającą wyłącznie progestagen lub metody niehormonalne). Stosowanie produktu leczniczego Leverette mini można wznowić po 2 tygodniach od zakończenia leczenia tym połączeniem leków.

### 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 ciążę i laktację**

### Ciąża

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Leverette mini u kobiet w ciąży.

Jeżeli kobieta zajdzie w ciążę w okresie stosowania produktu leczniczego Leverette mini, 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 nieumyślnie przyjmowano we wczesnym okresie ciąży.

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

### Karmienie piersią

Złożone doustne środki antykoncepcyjne mogą wpływać na 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 mini nie wpływa na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

#### 4.8 Działania niepożądane

Najczęściej występującym działaniem niepożądanym jest ból głowy (u 17% -24% kobiet stosujących Leverette mini).

Odnotowano następujące działania niepożądane w okresie stosowania produktów złożonych zawierających etynyloestradiol + lewonorgestrel.

Klasyfikacja układów i narządów	Często ( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )	Niezbyt często ( $\geq 1/1000$ do $< 1/100$ )	Rzadko ( $\geq 1/10,000$ do $< 1/1000$ )
Zaburzenia oka			nietolerancja soczewek kontaktowych
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności, ból brzucha	wymioty, biegunka	
Zaburzenia układu immunologicznego			nadwrażliwość
Badania diagnostyczne	zwiększenie masy ciała		zmniejszenie masy ciała
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		zatrzymanie płynów	
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	migrena	
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, rumień wielopostaciowy
Zaburzenia naczyniowe			Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (VTE) lub tętnicze zaburzenia zakrzepowo-zatorowe (ATE)

Zwiększone ryzyko żylnych i tętniczych zaburzeń zakrzepowych i zakrzepowo-zatorowych, w tym zawał mięśnia sercowego, udar, przemijające napady niedokrwienne, zakrzepicę żył głębokich i zatorowość płucną obserwowano u kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne, które zostały omówione bardziej szczegółowo w punkcie 4. 4.

Następujące ciężkie działania niepożądane związane ze stosowaniem złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych zostały wymienione w punkcie 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:

- Zaburzenia zakrzepowo-zatorowe żył

- Zaburzenia zakrzepowo-zatorowe tętnic
- Nadciśnienie tętnicze
- Nowotwory wątroby
- Choroba Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, padaczka, migrena, endometrioza, mięśniaki macicy, porfiria, toczeń rumieniowaty układowy, opryszczka ciężarnych, płasawica Sydenhama, zespół hemolityczno-mocznicowy, żółtaczkę cholestatyczną.

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. Więcej informacji, patrz punkt 4.3 Przeciwwskazania i punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania.

### *Interakcje*

Krwawienie śródcykliczne lub nieskuteczność działania antykoncepcyjnego może być wynikiem interakcji innych produktów leczniczych (induktorów enzymatycznych) ze złożonymi środkami antykoncepcyjnymi (patrz punkt 4.5).

U kobiet z wrodzoną skłonnością do egzogenego obrzęku naczynioruchowego estrogeny mogą wywołać lub pogorszyć 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](mailto:ndl@urpl.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 obejmować: 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.

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

Badania kliniczne przeprowadzono na 2498 pacjentkach w wieku od 18 do 40 lat. Ogólny Indeks Pearl'a obliczony z tych badań wyniósł 0,69 (górną granicę 95% przedziału ufności: 0,30 – 1,36) na podstawie 15 026 cykli.

### **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

#### **Etynyloestradiol**



### Wchłanianie

Po podaniu doustnym etynyloestradiol jest szybko i całkowicie wchłaniany. Maksymalne stężenie w osoczu wynosi około 50 ng/ml i występuje po około 1 do 2 godzin po zażyciu produktu leczniczego Leverette mini. Podczas wchłaniania i pierwszego przejścia przez wątrobę etynyloestradiol jest intensywnie metabolizowany – średnia biodostępność wynosi około 45% (wykazuje dużą zmienność indywidualną 20 - 65%).

### 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 2,8 – 8,6 l/kg mc.

### Metabolizm

Przed wniknięciem do krążenia ustrojowego etynyloestradiol ulega koniugacji w błonie śluzowej jelita cienkiego i w wątrobie. Etynyloestradiol jest głównie metabolizowany przez hydroksylację pierścienia aromatycznego; w wyniku czego powstają różne metabolity hydroksylowane i metylowane, występujące zarówno w postaci wolnej, jak i związanej z kwasem glukuronowym i siarkowym. Opisywano klirens na poziomie 2,3 – 7 ml/min/kg mc.

### Eliminacja

Stężenie etynyloestradiolu we krwi ulega zmniejszeniu w dwóch fazach eliminacji, w których okres półtrwania wynosi odpowiednio około 1 godziny i 10 - 20 godzin. Produkt leczniczy nie jest wydalany w postaci niezmienionej, 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 dwukrotnie w okresie stosowania tabletek Leverette mini. W związku ze zmiennym okresem półtrwania końcowej fazy dystrybucji w surowicy oraz stosowaniem produktu leczniczego raz na dobę, warunki stanu stacjonarnego dla etynyloestradiolu w surowicy krwi są osiągnane po około tygodniu.

## **Lewonorgestrel**

### Wchłanianie

Po podaniu doustnym lewonorgestrel jest szybko i całkowicie wchłaniany. Po pojedynczym podaniu, maksymalne stężenie lewonorgestrelu w osoczu wynosi około 2,3 ng/ml i występuje po około 1.3 godzinie od przyjęcia produktu leczniczego Leverette mini. Biodostępność lewonorgestrelu po podaniu doustnym wynosi prawie 100%.

### Dystrybucja

Lewonorgestrel występuje w postaci związanej z albuminami osocza oraz z globuliną wiążącą hormony płciowe (ang. *Sex Hormone Binding Globulin*, SHBG). Jedynie 1,1% całkowitego stężenia w osoczu stanowi postać niezwiązana z białkami, około 65% podlega swoistemu wiązaniu z SHBG, a około 35% – nieswoistemu wiązaniu z albuminami. Etynyloestradiol zwiększa stężenie SHBG we krwi, powodując tym samym zwiększenie poziomu lewonorgestrelu związanego z SHBG i zmniejszenie frakcji związanej z albuminami. Objętość dystrybucji wynosi 129 l po podaniu pojedynczej dawki.

### Metabolizm

Lewonorgestrel jest w całości metabolizowany przy udziale znanych szlaków metabolizmu steroidów. Klirens osoczowy wynosi około 1,0 ml/min/kg mc.

### Eliminacja

Stężenie lewonorgestrelu w surowicy zmniejsza się w dwóch fazach. Okres półtrwania w fazie końcowej eliminacji wynosi odpowiednio około 1 godziny i około 25 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 leczniczego Leverette mini raz na dobę, stężenie lewonorgestrelu w surowicy zwiększa się około 3-krotnie i osiąga stan stacjonarny w drugiej połowie cyklu.

Farmakokinetyka lewonorgestrelu jest zależna od stężenia SHBG w surowicy, które zwiększa się około 1,5 - 1,6-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 guzów zależnych od hormonów.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Laktoza bezwodna  
Powidon K30  
Magnezu stearynian

Otoczka Opardy II Różowy:  
Alkohol poliwinylowy  
Talk  
Tytanu dwutlenek (E171)  
Makrogol 3350  
Czerwień allura AC, lak (E129)  
Lecytyna sojowa  
Żelaza tlenek czerwony (E172)  
Indygotyna, lak (E132)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blister PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowania:

Lek Leverette mini jest dostępny w opakowaniach zawierających 1, 3 lub 6 blistrów, każdy zawiera 21 tabletek.

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**

22360

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 31.03.2015

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

14.03.2019 r.