

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lulina, 3 mg + 0,03 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletkę zawiera 3 mg drospirenonu i 0,03 mg etynyloestradiolu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda tabletkę powlekana zawiera 48,17 mg laktozy jednowodnej i 0,070 mg lecytyny sojowej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletkę powlekana.

Biała lub prawie biała, okrągła, obustronnie wypukła tabletkę powlekana. Po jednej stronie wytłoczone jest oznaczenie „G63”, druga strona jest gładka. Średnica: około 6 mm.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Antykoncepcja doustna.

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

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Sposób podawania

Podanie doustne

Dawkowanie

#### **Jak stosować produkt leczniczy Lulina**

Tabletkę należy przyjmować codziennie, mniej więcej o tej samej porze, w kolejności wskazanej na blistrze, popijając w razie potrzeby niewielką ilością płynu. Przez 21 kolejnych dni należy przyjmować jedną tabletkę na dobę. Każde następne opakowanie należy rozpocząć po 7-dniowej przerwie w przyjmowaniu tabletek, podczas której zwykle występuje krwawienie z odstawienia. Krwawienie z odstawienia rozpoczyna się przeważnie w 2.-3. dniu po przyjęciu ostatniej tabletkę i może się nie zakończyć przed rozpoczęciem następnego opakowania.

## Jak rozpocząć przyjmowanie produktu leczniczego Lulina

- *W przypadku braku antykoncepcji hormonalnej (w ostatnim miesiącu):*

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

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

Kobieta powinna rozpocząć stosowanie produktu leczniczego Lulina w następnym dniu po przyjęciu ostatniej tabletki aktywnej (ostatniej tabletki zawierającej substancje czynne) poprzednio stosowanego złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego, ale nie później niż w dniu następującym po zwyczajowej przerwie w przyjmowaniu tabletek lub po okresie przyjmowania tabletek placebo poprzednio stosowanego złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego. W przypadku stosowania terapeutycznego systemu dopochwowego lub systemu transdermalnego, kobieta powinna zacząć przyjmowanie produktu leczniczego Lulina w dniu usunięcia poprzedniego środka antykoncepcyjnego, ale najpóźniej w dniu, na który przypadałoby kolejne zastosowanie poprzednio stosowanego produktu leczniczego.

- *Zmiana z metody wyłącznie progestagenowej (tabletki zawierające wyłącznie progestagen, iniekcje, implant) lub domacznego systemu uwalniającego progestagen (IUS):*

Kobieta może przestawić się ze stosowania tabletek zawierających wyłącznie progestagen na produkt leczniczy Lulina 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 przyjmowanie tabletek natychmiast. W tym przypadku nie jest konieczne stosowanie dodatkowych metod antykoncepcyjnych.

- *Po porodzie lub poronieniu w drugim trymestrze ciąży:*

Kobiecie należy poradzić, aby rozpoczęła stosowanie produktu leczniczego Lulina od 21. do 28. dnia po porodzie lub poronieniu w drugim trymestrze ciąży. Jeśli kobieta rozpoczyna stosowanie produktu później, należy jej doradzić, aby stosowała dodatkowo mechaniczną metodę antykoncepcji w ciągu pierwszych 7 dni przyjmowania tabletek. Jeżeli doszło już do stosunku, przed rozpoczęciem stosowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego, należy wykluczyć ciążę lub odczekać do pierwszego krwawienia miesięczkowego.

Kobiety karmiące piersią, patrz punkt 4.6.

## Postępowanie w przypadku pominięcia tabletek

Jeśli od czasu planowego przyjęcia którejkolwiek z tabletek upłynęło **mniej niż 12 godzin**, to ochrona antykoncepcyjna nie ulega zmniejszeniu. Kobieta powinna przyjąć pominiętą tabletkę, jak tylko sobie o tym przypomni, a kolejne tabletki powinna przyjmować o zwykłej porze.

Jeśli od czasu planowego przyjęcia którejkolwiek tabletki minęło **więcej niż 12 godzin**, ochrona antykoncepcyjna może być zmniejszona. W przypadku pominięcia tabletek należy postępować zgodnie z następującymi dwiema podstawowymi zasadami:

1. Nigdy nie wolno przerywać stosowania tabletek na dłużej niż 7 dni.
2. Odpowiednie hamowanie osi podwzgórzowo-przysadkowo-jajnikowej uzyskuje się po 7 dniach ciągłego przyjmowania tabletek.

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

- *Tydzień 1.*

Kobieta powinna przyjąć ostatnią pominiętą tabletkę, tak szybko, jak tylko sobie o tym przypomni, nawet jeżeli oznacza to jednoczesne przyjęcie dwóch tabletek. Następnie powinna kontynuować przyjmowanie tabletek o zwykłej porze. Ponadto powinna stosować mechaniczną metodę, 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 odstęp czasu między ich pominięciem a regularnym okresem przerwy w przyjmowaniu tabletek, tym większe ryzyko zajścia w ciążę.

- *Tydzień 2.*

Kobieta powinna przyjąć ostatnią pominiętą tabletkę, tak szybko, jak 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 dodatkowych środków antykoncepcyjnych. Jeżeli jednak pacjentka zapomniała o przyjęciu więcej niż 1 tabletki, należy jej doradzić, aby stosowała dodatkową metodę antykoncepcji przez 7 dni.

- *Tydzień 3.*

Istnieje duże ryzyko zmniejszenia skuteczności antykoncepcji ze względu na zbliżający się 7-dniowy okres przerwy w przyjmowaniu tabletek. Jednak odpowiednio dostosowując schemat przyjmowania tabletek, można zapobiec zmniejszeniu skuteczności antykoncepcyjnej.

Stosowanie jednej z poniższych dwóch opcji powoduje, że nie ma konieczności używania dodatkowych metod antykoncepcji, pod warunkiem, że wszystkie tabletki były przyjmowane prawidłowo przez 7 dni poprzedzających pominięcie pierwszej tabletki. W przeciwnym wypadku pacjentce należy doradzić, aby zastosowała pierwszą z wymienionych dwóch opcji oraz, że przez następne 7 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 jednoczesne przyjęcie dwóch tabletek. Następnie, powinna kontynuować przyjmowanie tabletek o zwykłej porze. Po zakończeniu bieżącego blistra należy od razu rozpocząć przyjmowanie tabletek z kolejnego opakowania blistrowego bez robienia przerwy między opakowaniami. Do czasu zakończenia stosowania tabletek z drugiego opakowania nie powinno wystąpić krwawienie z odstawienia, jednak podczas dni, kiedy kobieta przyjmuje tabletki, może wystąpić plamienie lub krwawienie śródcykliczne.
2. Można również zalecić kobiecie, aby przestała przyjmować tabletki z bieżącego opakowania. Pacjentka powinna przerwać przyjmowanie tabletek na 7 dni, wliczając w to dni, w których pominęła tabletki, a następnie powinna kontynuować przyjmowanie tabletek z kolejnego opakowania.

Jeżeli kobieta pominęła tabletki i następnie nie wystąpi u niej krwawienie z odstawienia podczas pierwszej normalnej przerwy w stosowaniu tabletek, należy uwzględnić możliwość ciąży.

### **Zalecenia w przypadku zaburzeń żołądkowo-jelitowych**

W przypadku wystąpienia ciężkich zaburzeń żołądkowo-jelitowych (np. wymioty i biegunka), wchłanianie produktu może nie być całkowite i należy stosować dodatkowe metody antykoncepcyjne. W razie wystąpienia wymiotów w ciągu 3-4 godzin po przyjęciu tabletki, należy przyjąć nową (dodatkową) tabletkę tak szybko, jak to możliwe. Jeżeli jest to możliwe, nową tabletkę należy przyjąć przed upływem 12 godzin od zwykłej pory przyjęcia tabletki. Jeżeli upłynie więcej niż 12 godzin, należy zastosować zalecenia dotyczące pominięcia tabletki, patrz punkt 4.2 „Postępowanie w przypadku pominięcia tabletek”. Jeżeli kobieta nie chce zmieniać dotychczasowego schematu stosowania tabletek, powinna przyjąć dodatkową(-e) tabletkę(-i) z innego opakowania.

### **Jak opóźnić wystąpienie krwawienia z odstawienia**

Aby opóźnić wystąpienie krwawienia z odstawienia, kobieta powinna kontynuować stosowanie tabletek z następnego opakowania blistrowego produktu leczniczego Lulina bez przerwy w przyjmowaniu tabletek. Stosowanie tabletek można kontynuować tak długo, jak długo jest to potrzebne, aż do zakończenia drugiego opakowania. W czasie wydłużonego cyklu może wystąpić

krwawienie śródcykliczne lub plamienie. Do regularnego przyjmowania produktu leczniczego Lulina należy powrócić po zwykłej 7-dniowej przerwie w przyjmowaniu tabletek.

Jeśli pacjentka chce zmienić dzień wystąpienia krwawienia na inny dzień tygodnia niż w stosowanym obecnie schemacie, można jej zalecić, aby skróciła następną przerwę w przyjmowaniu tabletek o dowolną liczbę dni. Im krótsza przerwa, tym większe ryzyko, że nie wystąpi krwawienie z odstawienia i będą występowały krwawienie śródcykliczne lub plamienie w trakcie stosowania tabletek z następnego opakowania (podobnie jak w przypadku opóźniania krwawienia z odstawienia).

### Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy Lulina jest wskazany do stosowania wyłącznie u pacjentek po pierwszej miesiączce. Dane epidemiologiczne zebrane od ponad 2000 nastoletnich pacjentek w wieku poniżej 18 lat nie wskazują na różnice dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności w tej grupie wiekowej w porównaniu z kobietami w wieku powyżej 18 lat.

## **4.3 Przeciwwskazania**

Złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych nie należy stosować w następujących stanach. Jeżeli którykolwiek z nich wystąpi po raz pierwszy w czasie stosowania złożonego hormonalnego środka antykoncepcyjnego, produkt ten należy natychmiast odstawić.

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Nadwrażliwość na orzeszki ziemne lub soję.
- 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 niedokrwienny, 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 z powikłaniami naczyniowymi,
    - Ciężkie nadciśnienie tętnicze,
    - Ciężka dyslipoproteinemia.
- Ciężka choroba wątroby obecnie lub w wywiadzie, do momentu powrotu wyników prób czynnościowych wątroby do wartości prawidłowych
- Ciężka lub ostra niewydolność nerek

- Obecne lub przebyte nowotwory wątroby (łagodne lub złośliwe)
- Występowanie lub podejrzenie złośliwego nowotworu zależnego od steroidów płciowych (np. narządów rodnych lub piersi)
- Krwawienie z pochwy o nieustalonej etiologii

Produkt leczniczy Lulina jest przeciwwskazany do jednoczesnego stosowania z produktami leczniczymi zawierającymi ombitaswir/parytaprewir/rytonawir i dazabuwir (patrz punkty 4.4 i 4.5).

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

##### Ostrzeżenia

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

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 Lulina.

W przypadku podejrzenia lub potwierdzenia żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej lub tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych należy przerwać stosowanie złożonego hormonalnego środka antykoncepcyjnego. W przypadku rozpoczęcia leczenia przeciwzakrzepowego należy wdrożyć odpowiednią, alternatywną metodę antykoncepcji ze względu na działanie teratogenne leków przeciwzakrzepowych (pochodne kumaryny).

- Zaburzenia krążenia

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

Stosowanie jakiegokolwiek 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. Stosowanie innych produktów, takich jak produkt leczniczy Lulina może być związane z dwukrotnie większym ryzykiem. Decyzja o zastosowaniu produktu spoza grupy najmniejszego ryzyka żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej powinna zostać podjęta wyłącznie po rozmowie z pacjentką, w celu zapewnienia, że rozumie ona ryzyko żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej związane z produktem leczniczym Lulina, 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 hormonalnych środków antykoncepcyjnych i nie są w ciąży, w okresie roku rozwinię 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<sup>1</sup>, że spośród 10 000 kobiet, które stosują złożone hormonalne środki antykoncepcyjne zawierające drospirenon, u około 9 do 12 kobiet w okresie roku rozwinię się żylna choroba

---

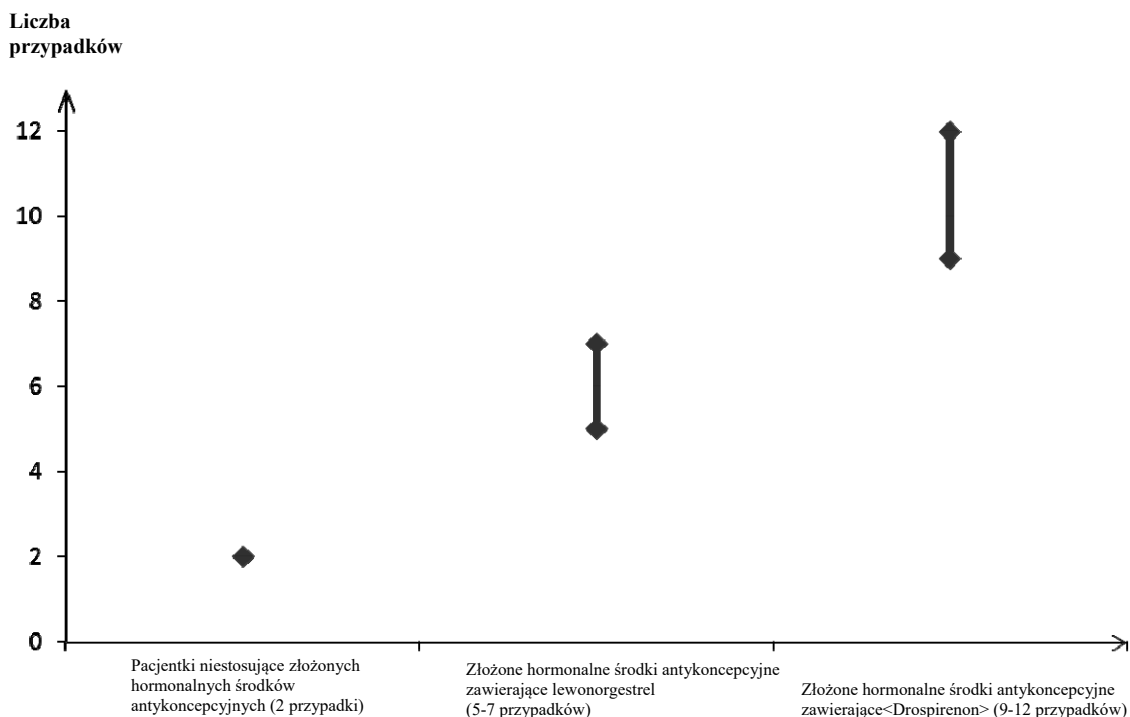
<sup>1</sup> Częstość została oszacowana na podstawie wszystkich dostępnych danych epidemiologicznych, z wykorzystaniem relatywnego ryzyka dla różnych produktów leczniczych w porównaniu do złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych zawierających lewonorgestrel.

zakrzepowo-zatorowa, w porównaniu do około 6<sup>2</sup> kobiet stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne zawierające lewonorgestrel.

W obydwu sytuacjach, 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



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

### Czynniki ryzyka żyłnej 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 Lulina jest przeciwwskazane, jeśli u pacjentki występuje jednocześnie kilka czynników ryzyka, zwiększających ryzyko zakrzepicy żyłnej (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 żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Jeśli ocena stosunku korzyści do ryzyka jest negatywna, nie należy przepisywać złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych (patrz punkt 4.3).

<sup>2</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.

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

Czynnik ryzyka	Uwagi
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, jakikolwiek zabieg operacyjny w obrębie kończyn dolnych lub miednicy, zabieg neurochirurgiczny lub poważny uraz	W powyższych sytuacjach zaleca się przerwanie stosowania tabletek na co najmniej 4 tygodnie przed planowanym zabiegiem chirurgicznym i nie wznawianie stosowania produktu przed upływem dwóch tygodni od czasu powrotu do sprawności ruchowej. Należy stosować inną metodę antykoncepcji, aby uniknąć niezamierzonego zajścia w ciążę. Należy rozważyć leczenie przeciwzakrzepowe, jeśli stosowania produktu leczniczego Lulina nie przetrwano odpowiednio wcześniej.
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.	
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 żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. 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 żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (zakrzepicy żył głębokich oraz zatorowości płucnej)**

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

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

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

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

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

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

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

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

### **Ryzyko tętnicznych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych**

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

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

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

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

<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 być następujące:

- ból, uczucie dyskomfortu, ocieężałość, 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

W niektórych badaniach epidemiologicznych obserwowano zwiększone ryzyko raka szyjki macicy u kobiet długotrwałe (> 5 lat) stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne, ale nie wiadomo, do jakiego stopnia na wyniki te wpływają np. zachowania seksualne lub inne czynniki takie jak zakażenie wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV).

Metaanaliza 54 badań epidemiologicznych wykazała, że u kobiet obecnie stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne występuje nieznacznie zwiększone względne ryzyko (RR=1, 24) raka piersi. To zwiększone ryzyko stopniowo zanika w ciągu 10 lat po zaprzestaniu stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych. Ponieważ rak piersi występuje rzadko u kobiet w wieku poniżej 40 lat, zwiększenie liczby rozpoznanych przypadków raka piersi w grupie kobiet przyjmujących obecnie lub w przeszłości złożone doustne środki antykoncepcyjne jest niewielkie, w stosunku do całkowitego ryzyka raka piersi. Badania te nie dostarczają dowodów na istnienie związku przyczynowego. Obserwowany wzorzec zwiększenia ryzyka może wynikać z wcześniejszego rozpoznania raka piersi u kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne, z działania biologicznego złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych lub z obu tych czynników. Rozpoznane przypadki raka piersi u kobiet kiedykolwiek stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne wykazują zwykle mniejszy stan zaawansowania klinicznego niż u kobiet nigdy nie stosujących złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych.

U kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne rzadko zgłaszano występowanie nowotworów łagodnych wątroby, a jeszcze rzadziej, nowotworów złośliwych wątroby. Nowotwory te w pojedynczych przypadkach prowadziły do zagrażających życiu krwawień do jamy brzusznej. Jeśli u

kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne wystąpi silny ból w nadbrzuszu, powiększenie wątroby lub objawy krwawienia do jamy brzusznej, to w rozpoznaniu różnicowym należy wziąć pod uwagę nowotwór wątroby.

Stosowanie złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych w większych dawkach (0,05 mg etynyloestradiolu) zmniejsza ryzyko wystąpienia raka endometrium oraz jajnika. Nie potwierdzono, czy dotyczy to również złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych zawierających mniejsze dawki estrogenów.

- Inne stany kliniczne

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.

Składnik progestagenowy zawarty w tym produkcie jest antagonistą aldosteronu, o właściwościach oszczędzających potas. W większości przypadków nie należy spodziewać się wzrostu stężenia potasu we krwi. Jednakże, w badaniu klinicznym, u niektórych pacjentek z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek, stosujących jednocześnie produkty lecznicze oszczędzające potas, stężenie potasu w surowicy nieznacznie, lecz nieistotnie wzrosło w trakcie przyjmowania drospirenonu. Dlatego też zaleca się kontrolę stężenia potasu w surowicy podczas pierwszego cyklu leczenia u pacjentek z niewydolnością nerek oraz stężeniem potasu przed rozpoczęciem stosowania produktu w pobliżu górnej granicy wartości uznawanych za prawidłowe, a szczególnie podczas jednoczesnego stosowania produktów leczniczych oszczędzających potas. Patrz także punkt 4.5.

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

Mimo że u wielu kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne zgłaszano nieznaczny wzrost ciśnienia tętniczego krwi, to rzadko było to zwiększenie ciśnienia istotne klinicznie. Tylko w tych rzadkich przypadkach uzasadnione jest natychmiastowe zaprzestanie stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych. Jeżeli, podczas stosowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego u kobiety z wcześniej występującym nadciśnieniem tętniczym stwierdza się stale zwiększone wartości ciśnienia tętniczego lub znaczne zwiększenie ciśnienia tętniczego nie odpowiadające właściwie na leczenie przeciwnadciśnieniowe, konieczne jest odstawienie złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego. W uzasadnionych przypadkach, po uzyskaniu prawidłowych wartości ciśnienia tętniczego na skutek leczenia przeciwnadciśnieniowego, można ponownie rozpocząć stosowanie złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych.

Zgłaszano wystąpienie lub pogorszenie w czasie ciąży lub podczas stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych następujących stanów chorobowych, chociaż nie dowiedziono związku ich występowania ze stosowaniem złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych: żółtaczka i (lub) świąd skóry z cholestazą, kamica żółciowa, porfiria, toczeń rumieniowaty układowy, zespół hemolityczno-mocznicowy, płasawica Sydenhama, opryszczka ciężarnych, utrata słuchu związana z otosklerozą.

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

Ostre lub przewlekłe zaburzenia czynności wątroby mogą powodować konieczność przerwania stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych do czasu powrotu wskaźników czynności wątroby do wartości prawidłowych. Nawrót żółtaczki cholestatycznej i (lub) świądu związanego z zastojem żółci, które uprzednio występowały w czasie ciąży bądź podczas poprzedniego

stosowania steroidów płciowych, wymagają zaprzestania stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych.

Pomimo, że złożone doustne środki antykoncepcyjne mogą wpływać na insulinooporność tkanek obwodowych oraz na tolerancję glukozy, to nie ma dowodów konieczności zmiany schematu leczenia cukrzycy u diabetyczek stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne o niskiej zawartości estrogenów (zawierających < 0,05 mg etynyloestradiolu). Należy jednak starannie monitorować stan kobiet chorych na cukrzycę, szczególnie w początkowym okresie stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych.

Opisywano zaostrzenie przebiegu depresji endogennej, padaczki, choroby Leśniowskiego-Crohna oraz wrzodziejącego zapalenia jelita grubego podczas stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych.

Niekiedy może wystąpić ostuda, zwłaszcza u kobiet z ostudą ciążową w wywiadzie. Kobiety predysponowane do występowania ostudy powinny unikać ekspozycji na słońce i promieniowanie ultrafioletowe podczas stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych.

### **Wymagane badania lekarskie**

Przed rozpoczęciem lub wznowieniem stosowania produktu leczniczego Lulina należy zebrać kompletny wywiad lekarski (w tym wywiad rodzinny) i sprawdzić, czy pacjentka nie jest w ciąży. Należy dokonać pomiaru ciśnienia tętniczego krwi oraz przeprowadzić badanie fizykalne, biorąc pod uwagę przeciwwskazania (patrz punkt 4.3) oraz ostrzeżenia (patrz punkt 4.4). Ważne jest zwrócenie uwagi kobiety na informacje dotyczące zakrzepicy żył i tętnic, w tym na ryzyko stosowania produktu leczniczego Lulina w porównaniu z innymi złożonymi hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi, objawy żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej oraz zaburzeń zakrzepowo-zatorowych tętnic, znane czynniki ryzyka oraz co należy robić w przypadku podejrzenia zakrzepicy.

Należy również polecić kobietom dokładne przeczytanie ulotki i stosowanie się do znajdujących się w niej zaleceń. Częstość i rodzaj badań powinny zostać dobrane na podstawie przyjętych zaleceń praktyki i dostosowane do każdej pacjentki.

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

### **Zmniejszenie skuteczności**

Skuteczność złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych może być zmniejszona w przypadku np. pominięcia tabletek (patrz punkt 4.2), zaburzeń żołądkowo-jelitowych (patrz punkt 4.2) lub jednoczesnego stosowania innych produktów leczniczych (patrz punkt 4.5).

### **Zmniejszona kontrola cyklu**

W związku ze stosowaniem wszystkich złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych, mogą wystąpić nieregularne krwawienia (plamienie lub krwawienie śródcykliczne), zwłaszcza w pierwszych miesiącach przyjmowania tabletek. Dlatego ocena nieregularnych krwawień ma znaczenie dopiero po upływie okresu adaptacyjnego trwającego około trzy cykle.

Jeśli nieregularne krwawienia utrzymują się lub występują po poprzednio regularnych cyklach, należy rozważyć niehormonalne przyczyny i przeprowadzić odpowiednie badania diagnostyczne, aby wykluczyć nowotwory złośliwe lub ciążę. Może to wymagać łyżeczowania jamy macicy.

U niektórych kobiet w czasie przerwy w przyjmowaniu tabletek nie wystąpi krwawienie z odstawienia. Jeżeli złożony doustny środek antykoncepcyjny przyjmowano zgodnie z zaleceniami opisanymi w punkcie 4.2, jest mało prawdopodobne, że kobieta jest w ciąży. Jeżeli jednak złożony doustny środek antykoncepcyjny nie był przyjmowany zgodnie z tymi wskazówkami w okresie poprzedzającym brak wystąpienia pierwszego krwawienia z odstawienia lub, jeśli nie wystąpiły dwa kolejne krwawienia z odstawienia, to przed kontynuowaniem stosowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego należy wykluczyć ciążę.

### **Zwiększenie aktywności AIAT**

Podczas badań klinicznych u pacjentów leczonych z powodu zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) produktami leczniczymi zawierającymi ombitaswir/parytaprewir/rytonawir i dazabuwir z rybawiryna lub bez, zwiększenie aktywności aminotransferaz (AIAT) 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 (patrz punkty 4.3 i 4.5).

Ten produkt leczniczy zawiera 48,17 mg laktozy jednowodnej w jednej tabletkie. Pacjentki z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinny stosować tego produktu leczniczego.

Ten produkt leczniczy zawiera 0,07 mg lecytyny sojowej w jednej tabletkie. Pacjentki z alergią na orzeszki ziemne lub soję nie powinny przyjmować tego produktu leczniczego.

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

Uwaga: aby rozpoznać możliwe interakcje jednocześnie stosowanych leków należy się zapoznać ze odpowiednimi informacjami ich dotyczącymi.

#### Interakcje farmakodynamiczne

Jednoczesne stosowanie z produktami leczniczymi zawierającymi ombitaswir/parytaprewir/rytonawir i dazabuwir z rybawiryną lub bez może zwiększać ryzyko zwiększenia aktywności aminotransferaz (patrz punkty 4.3 i 4.4). Dlatego kobiety stosujące produkt leczniczy Lulina muszą przejść na stosowanie alternatywnej metody antykoncepcyjnej (np. antykoncepcja zawierająca wyłącznie progestagen lub metody niehormonalne) przed rozpoczęciem leczenia za pomocą tego skojarzenia. Ponowne stosowanie produktu leczniczego Lulina można rozpocząć po dwóch tygodniach od zakończenia leczenia za pomocą wcześniej opisanego skojarzenia.

#### Interakcje farmakokinetyczne

- Wpływ innych produktów leczniczych na działanie produktu leczniczego Lulina  
Mogą wystąpić interakcje z produktami leczniczymi indukującymi enzymy mikrosomalne, co może prowadzić do zwiększonego klirensu hormonów płciowych i powodować wystąpienie krwawienia śródcyklicznego i (lub) brak skuteczności metody antykoncepcyjnej.

#### Postępowanie

Indukcję enzymatyczną można zaobserwować już po kilku dniach leczenia. Maksymalną indukcję enzymatyczną obserwuje się na ogół w ciągu kilku tygodni. Po odstawieniu leczenia indukcja enzymatyczna może się utrzymywać przez około 4 tygodnie.

#### Leczenie krótkotrwałe

Kobiety leczone produktami leczniczymi indukującymi enzymy powinny tymczasowo, oprócz stosowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego, stosować dodatkową metodę mechaniczną lub inną metodę antykoncepcyjną. Metodę mechaniczną należy stosować przez cały okres leczenia produktem leczniczym oraz przez 28 dni po zakończeniu leczenia. Jeżeli jednocześnie leczenie produktem leczniczym będzie kontynuowane po zakończeniu przyjmowania aktywnych tabletek złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego z aktualnego opakowania blistrowego, tabletki placebo należy wyrzucić i natychmiast rozpocząć następne opakowanie złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego.

#### Leczenie długotrwałe

U kobiet przyjmujących przez dłuższy czas substancje czynne indukujące enzymy wątrobowe zaleca się stosowanie innej, skutecznej, niehormonalnej metody antykoncepcji.

Kobiety przyjmujące antybiotyki (za wyjątkiem ryfampicyny, patrz powyżej) powinny stosować dodatkowo metodę mechaniczną do 7 dni po zakończeniu leczenia.

W piśmiennictwie opisywano następujące interakcje.

*Substancje zwiększające klirens złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych (zmniejszona skuteczność złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych przez indukcję enzymatyczną), np.:* Barbiturany, bosentan, karbamazepina, fenytoina, prymidon, ryfampicyna oraz rytonawir (lek stosowany w leczeniu HIV), newirapina i efawirenz, a prawdopodobnie również felbamat, gryzeofulwina, oksykabazepina, topiramata i produkty zawierające ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*).

*Substancje o zmiennym działaniu na klirens złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych:* Podczas jednoczesnego stosowania ze złożonymi doustnymi środkami antykoncepcyjnymi, wiele skojarzeń inhibitorów proteazy HIV oraz nienukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy, w tym skojarzeń z inhibitorami HCV, może zwiększać lub zmniejszać stężenie estrogenu lub progestagenów w osoczu. Rezultat tych zmian może być klinicznie istotny w niektórych przypadkach.

Dlatego też, należy zapoznać się z informacją o jednocześnie stosowanych lekach stosowanych w zakażeniach HIV/HVC w celu zidentyfikowania potencjalnych interakcji i związanych z tym zaleceń. W przypadku jakichkolwiek wątpliwości, kobiety stosujące leczenie inhibitorami proteazy lub nienukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy powinny stosować dodatkową mechaniczną metodę antykoncepcji.

*Substancje zmniejszające klirens złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych (inhibitory enzymatyczne):*  
Znaczenie kliniczne potencjalnych interakcji z inhibitorami enzymatycznymi pozostaje nieznane.

Jednoczesne podawanie silnych inhibitorów CYP3A4 może zmniejszać stężenie estrogenu, progestagenu lub obu tych substancji w osoczu.

W badaniu z zastosowaniem wielokrotnych dawek skojarzenia drospirenonu (3 mg/dobę) i etynyloestradiolu (0,02 mg/dobę), jednoczesne podawanie silnego inhibitora CYP3A4 ketokonazolu przez 10 dni zwiększało wartość parametru AUC(0-24 h) drospirenonu i etynyloestradiolu odpowiednio 2,7- oraz 1,4-krotnie.

Etorykoksyb w dawkach 60 i 120 mg/dobę powodował zwiększenie stężenia etynyloestradiolu w osoczu odpowiednio 1,4- i 1,6-krotnie podczas jednoczesnego podawania ze złożonym hormonalnym środkiem antykoncepcyjnym zawierającym 0,035 mg etynyloestradiolu.

- Wpływ produktu leczniczego Lulina na działanie innych produktów leczniczych  
Złożone doustne środki antykoncepcyjne mogą wpływać na metabolizm niektórych innych substancji czynnych. Zatem stężenia osoczowe, jak i tkankowe mogą albo zwiększyć się (np. cyklosporyna) albo zmniejszyć (np. lamotrygina).

Na podstawie badań *in vivo* w grupie ochotniczek leczonych omeprazolem, symwastatyną lub midazolamem jako substratami markerowymi stwierdzono, że ryzyko istotnego klinicznie wpływu drospirenonu w dawce 3 mg na metabolizm innych substancji czynnych przez cytochrom P450 jest niewielkie.

Dane kliniczne wskazują, że etynyloestradiol hamuje klirens substratów CYP1A2 prowadząc do niewielkiego (np. teofilina) lub umiarkowanego (np. tyzanidyna) zwiększenia ich stężenia w osoczu.

- Inne rodzaje interakcji

Nie wykazano istotnego wpływu na stężenie potasu w surowicy podczas jednoczesnego stosowania drospirenonu oraz inhibitorów konwertazy angiotensyny (ang. ACE - IKA) lub niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) u pacjentek bez niewydolności nerek. Niemniej jednak nie prowadzono badań jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Lulina z antagonistami aldosteronu lub lekami moczopędnymi oszczędzającymi potas. W takim przypadku podczas pierwszego cyklu leczenia należy oznaczyć stężenie potasu w surowicy. Patrz również punkt 4.4.

- Badania laboratoryjne

Stosowanie steroidów antykoncepcyjnych może wpływać na wyniki niektórych badań laboratoryjnych, w tym na: parametry biochemiczne czynności wątroby, tarczycy, nadnerczy i nerek, stężenia białek osoczkowych (nośnikowych), np. globuliny wiążącej kortykosteroidy oraz stężenia frakcji lipidów/lipoprotein, parametry metabolizmu węglowodanów i wskaźniki krzepnięcia oraz fibrynolizy. Zmienione wyniki badań laboratoryjnych zazwyczaj pozostają w granicach wartości prawidłowych. Drospirenon powoduje zwiększenie aktywności reninowej osocza i, przez niewielkie działanie przeciwwineralokortykosteroidowe, zwiększenie stężenia aldosteronu.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Ciąża

Produkt leczniczy Lulina nie jest wskazany do stosowania w ciąży.

Jeżeli kobieta zajdzie w ciążę w trakcie stosowania produktu leczniczego Lulina, należy go natychmiast odstawić. Wyniki badań epidemiologicznych przeprowadzonych na szeroką skalę, nie wykazują ani zwiększonego ryzyka wad wrodzonych u dzieci urodzonych przez kobiety stosujące złożone doustne środki antykoncepcyjne przed zajściem w ciążę, ani działania teratogennego w przypadku nieumyślnego stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych w ciąży.

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

Dostępne dane dotyczące stosowania produktu złożonego zawierającego drospirenon i etynyloestradiol u kobiet w ciąży są zbyt ograniczone, by dopuszczać wnioski dotyczące ujemnego wpływu, produktu złożonego zawierającego drospirenon i etynyloestradiol na przebieg ciąży oraz stan zdrowia płodu lub noworodka. Do chwili obecnej odpowiednie dane epidemiologiczne nie są dostępne.

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

##### Karmienie piersią

Złożone doustne środki antykoncepcyjne mogą wpływać na laktację, zmniejszając ilość i zmieniając skład mleka. Dlatego też na ogół nie należy zalecać ich stosowania do czasu całkowitego zakończenia karmienia piersią. Niewielkie ilości steroidów antykoncepcyjnych i (lub) ich metabolitów mogą wydzielać się z mlekiem kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne. Takie ilości mogą wpływać na dziecko.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

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

#### **4.8 Działania niepożądane**

Ciężkie działania niepożądane występujące u kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne, patrz punkt 4.4.

Podczas stosowania produktu złożonego zawierającego drospirenon i etynyloestradiol (3 mg/0,03 mg) obserwowano następujące działania niepożądane.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania działań niepożądanych		
	Często ≥1/100 do <1/10	Niezbyt często ≥1/1000 do <1/100	Rzadko ≥1/10 000 do <1/1000
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>			nadwrażliwość, astma
<b>Zaburzenia psychiczne</b>	depresyjny nastrój	zwiększenie popędu płciowego, zmniejszenie popędu płciowego	
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	ból głowy		
<b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>			niedosłuch
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>	migrena	nadciśnienie tętnicze, niedociśnienie tętnicze	żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (VTE), tętnicze zaburzenia zakrzepowo-zatorowe (ATE)
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	nudności	wymioty, biegunka	
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>		trądzik, wypryski, świąd, łysienie	rumień guzowaty, rumień wielopostaciowy
<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>	zaburzenia miesiączkowania, krwawienia międzymiesiączkowe, ból piersi, tkliwość piersi, wydzielina z pochwy kandydoza pochwy i sromu	powiększenie piersi, zakażenie pochwy	wydzielina z piersi
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>		zatrzymanie płynów, zwiększenie masy ciała, zmniejszenie masy ciała	

#### Opis wybranych działań niepożądanych

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

U kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne obserwowano następujące ciężkie działania niepożądane, które zostały omówione w punkcie 4.4 „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”:

- zaburzenia zakrzepowo-zatorowe żył;
- zaburzenia zakrzepowo-zatorowe tętnic;
- nadciśnienie tętnicze;
- nowotwory wątroby;
- wystąpienie lub pogorszenie stanów chorobowych, dla których związek ze stosowaniem złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych nie jest jednoznaczny: choroba

- Leśniowskiego - Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, padaczka, mięśniak macicy, porfiria, toczeń rumieniowaty układowy, opryszczka ciężarnych, płasawica Sydenhama, zespół hemolityczno-mocznicowy, żółtaczkę cholestatyczną;
- ostuda;
  - ostre lub przewlekłe zaburzenia czynności wątroby wymagają niekiedy przerwania stosowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego do czasu powrotu parametrów czynności wątroby do wartości prawidłowych;
  - u kobiet z dziedziczną skłonnością do egzogennej obrzęku naczyń naczynioruchowy estrogeny mogą wywołać lub nasilić objawy obrzęku naczyń naczynioruchowego.

Rak piersi rozpoznaje się nieznacznie częściej w grupie kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne. Ponieważ rak piersi występuje rzadko u kobiet w wieku poniżej 40 lat, wzrost liczby przypadków jest niewielki, w porównaniu do całkowitego ryzyka wystąpienia raka piersi. Związek przyczynowy ze stosowaniem złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych nie jest znany. Dalsze informacje, patrz punkt 4.3 oraz 4.4.

#### *Interakcje*

Krwawienia śródcykliczne i (lub) nieskuteczność metody antykoncepcyjnej mogą 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 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49-21-301, fax: +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 ma doniesień dotyczących przypadków przedawkowania produktów złożonych zawierających drospirenon i etynyloestradiol. Na podstawie doświadczeń ogólnych, dotyczących innych złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych wiadomo, że objawami, które mogą wystąpić w takim przypadku, są: nudności i wymioty oraz krwawienie z dróg rodnych. W sytuacji przypadkowego przyjęcia tego produktu leczniczego krwawienie z pochwy może wystąpić także u dziewcząt przed wystąpieniem pierwszej miesiączki. Nie istnieje antidotum, a dalsze leczenie powinno być objawowe.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Hormony płciowe i modulatory układu płciowego; Progestageny i estrogeny, dawki stałe

Kod ATC: G03AA12

Indeks Pearl'a dla niepowodzenia metody: 0,09 (górny dwustronny przedział ufności 95% : 0,32).

Ogólny Indeks Pearl'a (niepowodzenie metody + błąd pacjentki): 0,57 (górny dwustronny przedział ufności 95% : 0,90).

#### Mechanizm działania



Działanie antykoncepcyjne produktu leczniczego Lulina jest wynikiem interakcji różnych czynników, z których najważniejsze jest zahamowanie owulacji i zmiany w endometrium.

Produkt leczniczy Lulina to złożony doustny środek antykoncepcyjny, zawierający etynyloestradiol oraz progestagen drospirenon. W dawkach terapeutycznych drospirenon wykazuje również działanie przeciwandrogenne oraz niewielkie właściwości przeciwmineralokortykosteroidowe. Nie wykazuje właściwości estrogennych, glikokortykosteroidowych oraz przeciwiglikokortykosteroidowych. To sprawia, że profil farmakologiczny drospirenonu jest podobny do naturalnego hormonu progesteronu.

Wyniki badań klinicznych wskazują na to, że ze względu na słabe właściwości przeciwmineralokortykosteroidowe, produkt leczniczy Lulina ma słabe działanie przeciwmineralokortykosteroidowe.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

- Drospirenon:

### Wchłanianie

Po podaniu doustnym drospirenon jest szybko i niemal całkowicie wchłaniany. Maksymalne stężenie substancji czynnej w surowicy, wynoszące około 38 ng/ml, występuje po około 1-2 godz. od przyjęcia pojedynczej dawki. Biodostępność drospirenonu wynosi pomiędzy 76% a 85%. Spożycie pokarmu nie wpływa na dostępność biologiczną drospirenonu.

### Dystrybucja

Po podaniu doustnym zmniejszenie stężenia drospirenonu w surowicy przebiega dwufazowo, a końcowy okres półtrwania wynosi 31 godzin. Drospirenon wiąże się z albuminami surowicy i nie wiąże się z globuliną wiążącą hormony płciowe (ang. *Sex Hormone Binding Globulin*, SHBG) ani z globuliną wiążącą kortykosteroidy (ang. *Corticoid Binding Globulin*, CBG). Jedynie 3%-5% całkowitej ilości substancji czynnej w surowicy występuje w postaci niezwiązanego steroidu. Zwiększenie stężenia SHBG, indukowane etynyloestradiolem, pozostaje bez wpływu na wiązanie drospirenonu z białkami osocza. Średnia względna objętość dystrybucji drospirenonu wynosi  $3,7 \pm 1,2$  l/kg.

### Metabolizm

Drospirenon po podaniu doustnym podlega w znacznym stopniu metabolizmowi. Główne metabolity w osoczu to kwasowa postać drospirenonu, powstająca na skutek otwarcia pierścienia laktonowego oraz 3-siarczan 4,5-dihydrodrospirenonu, który powstaje na drodze redukcji oraz późniejszego sprzęgania z siarczanami. Drospirenon podlega również oksydacyjnemu metabolizmowi katalizowanemu przez CYP3A4.

W warunkach *in vitro* drospirenon wykazuje zdolność do hamowania w niewielkim lub umiarkowanym stopniu enzymów cytochromu P450 CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4.

### Eliminacja

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

### Warunki stanu stacjonarnego

Podczas jednego cyklu stosowania, maksymalne stężenie drospirenonu w surowicy w stanie stacjonarnym, wynoszące około 70 ng/ml, występuje po około 8 dniach stosowania. Stężenie drospirenonu w surowicy charakteryzuje się kumulacją przy współczynniku równym w przybliżeniu 3 (iloraz końcowego okresu półtrwania i odstępu pomiędzy stosowaniem kolejnych dawek).

### Szczególne grupy pacjentów

### *Wpływ zaburzeń czynności nerek*

Stężenie drospirenonu w surowicy w stanie stacjonarnym u kobiet z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny CL<sub>Cr</sub> = 50-80 ml/min) było zbliżone do stężenia u kobiet z prawidłową czynnością nerek. Stężenie drospirenonu w surowicy kobiet z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (CL<sub>Cr</sub> = 30-50 ml/min) było średnio o 37% większe niż w przypadku kobiet z prawidłową czynnością nerek. Drospirenon był także dobrze tolerowany przez kobiety z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek. Stosowanie drospirenonu nie wykazywało żadnego istotnego klinicznie wpływu na stężenie potasu w surowicy.

### *Wpływ zaburzeń czynności wątroby*

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

### *Grupy etniczne*

Nie zaobserwowano żadnych istotnych klinicznie różnic w farmakokinetyce drospirenonu lub etynyloestradiolu u kobiet rasy kaukaskiej i pochodzących z Japonii

- Etynyloestradiol:

### Wchłanianie

Po podaniu doustnym następuje szybkie i całkowite wchłanianie etynyloestradiolu. Po podaniu 30 µg maksymalne stężenie substancji w osoczu, wynoszące około 100 pg/ml występuje w ciągu 1-2 godzin po podaniu. Etynyloestradiol podlega silnemu efektowi pierwszego przejścia, który wykazuje znaczne zróżnicowanie osobnicze. Bezwzględna dostępność biologiczna wynosi około 45%.

### Dystrybucja

Względna objętość dystrybucji etynyloestradiolu wynosi 5 l/kg, a wiązanie z białkami osocza wynosi około 98%. Etynyloestradiol indukuje wątrobową syntezę SHBG i CBG. Podczas stosowania etynyloestradiolu w dawce 30 µg stężenie SHBG w osoczu zwiększa się z 70 do około 350 nmol/l. Niewielkie ilości etynyloestradiolu przenikają do mleka matki (0,02% dawki).

### Metabolizm

Etynyloestradiol podlega w znacznym stopniu efektowi pierwszego przejścia w jelitach i w wątrobie. Etynyloestradiol jest głównie metabolizowany na drodze aromatycznej hydroksylacji, jednakże powstaje również wiele hydroksylowanych i metylowanych metabolitów, które występują w postaci wolnej lub sprzężonej z glukuronidami i siarczanami. Szybkość klirensu metabolicznego etynyloestradiolu wynosi około 5 ml/min/kg.

W warunkach *in vitro* etynyloestradiol jest odwracalnym inhibitorem CYP2C19, CYP1A1 i CYP1A2, jak również inhibitorem mechanizmu działania CYP3A4/5, CYP2C8 oraz CYP2J2.

Etynyloestradiol jest całkowicie metabolizowany (klirens metaboliczny osoczowy wynosi 5 ml/min/kg).

### Eliminacja

Praktycznie nie stwierdza się wydalania etynyloestradiolu w postaci niezmienionej. Metabolity etynyloestradiolu są wydalone z moczem i żółcią w stosunku 4:6. Okres półtrwania wydalania metabolitów wynosi około 1 dobę. Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi 20 godzin.

### Warunki stanu stacjonarnego

Warunki stanu stacjonarnego ustalają się w drugiej połowie cyklu stosowania, a kumulacja etynyloestradiolu w surowicy charakteryzuje się współczynnikiem równym około 1,4 do 2,1.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

W badaniach laboratoryjnych na zwierzętach stwierdzono, że działanie drospirenonu oraz etynyloestradiolu nie wykraczało poza znane działanie farmakologiczne. Szczególnie w badaniach toksycznego wpływu na reprodukcję stwierdzono działanie toksyczne wobec zarodków i płodów zwierząt, uznane za specyficzne dla każdego gatunku. W badaniu ekspozycji, w dawkach większych niż stosowane w produkcie złożonym zawierającym drospirenon i etynyloestradiol, odnotowano wpływ na różnicowanie płciowe płodów szczurów; działanie to nie występowało u małp.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Rdzeń tabletki:

Laktoza jednowodna  
Skrobia żelowana, kukurydziana  
Skrobia kukurydziana  
Powidon K25  
Magnezu stearynian

#### Otoczka tabletki:

*Opadry II White 85G18490:*  
Alkohol poliwinylowy  
Tytanu dwutlenek (E171)  
Talk  
Makrogol 3350  
Lecytyna sojowa

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

2 lata

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

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

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

Produkt leczniczy Lulina, 3 mg + 0,03 mg, tabletki powlekane pakowany jest w blistry PVC/PVDC/Aluminium. Blistry pakowane są w pudełko tekturowe, zawierające ulotkę dla pacjentki i etui do przechowywania blistrów.

Wielkości opakowań:

21 tabletek powlekanych  
3x21 tabletek powlekanych  
6x21 tabletek powlekanych  
13x21 tabletek powlekanych

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Brak szczególnych wymagań.

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

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

GEDEON RICHTER POLSKA Sp. z o.o.  
ul. Ks. J. Poniatowskiego 5  
05-825 Grodzisk Mazowiecki

**8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

18482

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18.07.2011 r.

Data przedłużenia pozwolenia: 27.07.2016 r.

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

12.06.2019 r.