

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Levomine midi, 30 mikrogramów + 125 mikrogramów, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletkę zawiera 30 mikrogramów etynyloestradiolu i 125 mikrogramów lewonorgestrelu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 52,01 mg laktozy (patrz punkt 4.4).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

Żółta, okrągła tabletkę powlekana z wytłoczeniem po jednej stronie, gładka po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Antykoncepcja doustna.

Decyzja o przepisaniu produktu leczniczego Levomine midi powinna zostać podjęta na podstawie indywidualnej oceny czynników ryzyka u kobiety, zwłaszcza ryzyka żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej oraz ryzyka żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej związanego ze stosowaniem produktu leczniczego Levomine midi, 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

Jak stosować Levomine midi

Tabletkę należy przyjmować doustnie, zgodnie z kierunkiem podanym na blistrze, codziennie mniej więcej o tej samej porze, z niewielką ilością płynu, jeśli konieczne. Należy przyjmować jedną tabletkę dziennie przez 21 kolejnych dni. Każde kolejne opakowanie należy rozpocząć po 7-dniowej przerwie w przyjmowaniu tabletek, podczas której zazwyczaj występuje krwawienie z odstawienia.

Rozpoczyna się ono zazwyczaj 2. lub 3. dnia po przyjęciu ostatniej tabletkę i może nie ustąpić przed rozpoczęciem następnego opakowania.

Jak rozpocząć stosowanie Levomine midi

- *Hormonalny środek antykoncepcyjny nie był stosowany (w poprzednim miesiącu)*
Przyjmowanie tabletek należy rozpocząć w 1. dniu fizjologicznego cyklu miesięczkowego (pierwszy dzień krwawienia miesięczkowego).
Stosowanie tabletek można rozpocząć w okresie od 2. do 5. dnia, ale w tym przypadku zalecane jest stosowanie dodatkowej metody barierowej w ciągu pierwszych 7 dni pierwszego cyklu.
- *Zmiana z innego złożonego hormonalnego środka antykoncepcyjnego (złożony doustny środek antykoncepcyjny, system terapeutyczny dopochwowy, system transdermalny)*

Stosowanie tabletek Levomine midi najlepiej rozpocząć w dniu po przyjęciu ostatniej tabletki zawierającej substancję czynną uprzednio stosowanego złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego, ale najpóźniej w dniu następującym po zwykłej przerwie w przyjmowaniu tabletek lub po przyjęciu ostatniej tabletki zawierającej placebo uprzednio stosowanego hormonalnego środka antykoncepcyjnego. Jeśli stosowany był system terapeutyczny dopochwowy lub system transdermalny, przyjmowanie produktu Levomine midi najlepiej rozpocząć w dniu następującym po zwykłej przerwie w stosowaniu systemu terapeutycznego dopochwowego lub systemu transdermalnego ale nie później niż w dniu, w którym zwykle były stosowane.

- *Zmiana z metody zawierającej wyłącznie progestagen (tabletki doustne, wstrzyknięcie, implant) lub system domaciczny (IUS, ang. intrauterine system)*
Pacjentka może dokonać zmiany na tabletki Levomine midi z minitabletek każdego dnia (z implantu lub systemu terapeutycznego domacicznego – w dniu ich usunięcia, z produktu leczniczego podawanego w postaci iniekcji – kiedy planowane było kolejne podanie), ale we wszystkich tych przypadkach powinno zalecić się stosowanie dodatkowej metody barierowej przez pierwsze 7 dni przyjmowania tabletek.
- *Po poronieniu w pierwszym trymestrze ciąży*
Przyjmowanie tabletek można rozpocząć natychmiast. W takim przypadku stosowanie innych metod antykoncepcyjnych nie jest potrzebne.
- *Po porodzie lub poronieniu w drugim trymestrze ciąży*
Informacje dotyczące karmienia piersią, patrz punkt 4.6.
Stosowanie tabletek należy rozpocząć w 21. do 28. dnia po porodzie lub poronieniu w drugim trymestrze ciąży. W przypadku późniejszego rozpoczęcia należy stosować dodatkową metodę barierową przez pierwsze 7 dni przyjmowania tabletek. Jeżeli pacjentka odbyła już wcześniej stosunek płciowy, należy wykluczyć ciążę przed rozpoczęciem stosowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego lub poczekać na wystąpienie następnego krwawienia miesięczkowego.

Postępowanie w przypadku pominięcia tabletek

Produkt leczniczy Levomine midi zawiera bardzo małe dawki obu hormonów, a w konsekwencji margines skuteczności antykoncepcyjnej w przypadku pominięcia przyjęcia tabletki jest niewielki. Jeżeli opóźnienie w przyjęciu tabletki **nie przekroczyło 12 godzin**, ochrona antykoncepcyjna nie jest zmniejszona. Pacjentka powinna przyjąć tabletkę niezwłocznie, a kolejne tabletki przyjmować o zwykłej porze.

Jeżeli opóźnienie w przyjęciu tabletki **przekroczyło 12 godzin**, ochrona antykoncepcyjna może być zmniejszona. W przypadku pominięcia przyjęcia tabletek należy stosować następujące dwie podstawowe zasady:

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

W związku z powyższym należy zalecić następujące postępowanie:

Tydzień 1

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

Tydzień 2

Pacjentka powinna przyjąć ostatnią pominiętą tabletkę niezwłocznie, nawet jeżeli oznacza to przyjęcie dwóch tabletek w tym samym czasie. Następnie należy kontynuować przyjmowanie kolejnych tabletek o zwykłej porze. O ile pacjentka przyjmowała prawidłowo tabletki w ciągu 7 dni

poprzedzających pierwsze pominięcie przyjęcia tabletki, stosowanie dodatkowych zabezpieczeń antykoncepcyjnych nie jest konieczne. Jeśli pacjentka nie przyjmowała tabletek prawidłowo lub pominęła przyjęcie więcej niż jednej tabletki, należy zalecić jej stosowanie dodatkowych zabezpieczeń antykoncepcyjnych przez kolejne 7 dni.

Tydzień 3

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

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

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

Zalecenia w przypadku wystąpienia zaburzeń żołądkowo-jelitowych

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

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

W jaki sposób przesunąć dzień wystąpienia krwawienia z odstawienia lub opóźnić wystąpienie krwawienia z odstawienia

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

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

4.3 Przeciwwskazania

Złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych nie należy stosować w następujących przypadkach. Jeżeli którakolwiek z chorób wystąpi po raz pierwszy w trakcie stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych, należy natychmiast zaprzestać stosowania tego produktu leczniczego.

- nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- występowanie lub ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ang. venous thromboembolism, VTE)
 - żylna choroba zakrzepowo-zatorowa – czynna (leczona przeciwzakrzepowymi produktami leczniczymi) lub przebyta żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, np. zakrzepica żył głębokich (ang. deep venous thrombosis, DVT), zatorowość płucna (ang. pulmonary embolism, PE);
 - znana dziedziczna lub nabyta predyspozycja do występowania żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, np. oporność na aktywowane białko C (ang. activated protein C, APC) (w tym mutacja czynnika V Leiden), niedobór antytrombiny III, niedobór białka C, niedobór białka S;
 - rozległy zabieg operacyjny związany z długotrwałym unieruchomieniem (patrz punkt 4.4);
 - 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)
 - tętnicze zaburzenia zakrzepowo-zatorowe – czynne, przebyte (np. zawał mięśnia sercowego) lub objawy prodromalne (np. dławica piersiowa);
 - choroby naczyń mózgowych – czynny udar, przebyty udar lub objawy prodromalne w wywiadzie (np. przemijający napad niedokrwienności, ang. transient ischaemic attack, TIA);
 - stwierdzona dziedziczna lub nabyta skłonność do występowania tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych, np. hiperhomocysteinemia i obecność przeciwciał antyfosfolipidowych (przeciwciała antykardiolipinowe, antykoagulant toczniowy);
 - migrena z ogniskowymi objawami neurologicznymi w wywiadzie;
 - wysokie ryzyko zaburzeń zakrzepowo-zatorowych tętnic, z powodu występowania wielu czynników ryzyka (patrz punkt 4.4) lub występowania jednego z poważnych czynników ryzyka, takich jak:
 - cukrzyca z powikłaniami naczyniowymi,
 - ciężkie nadciśnienie tętnicze,
 - ciężka dyslipoproteinemia;
- występowanie obecnie lub w przeszłości ciężkich zaburzeń czynności wątroby do czasu powrotu wyników parametrów czynnościowych wątroby do prawidłowych wartości;
- występowanie obecnie lub w przeszłości nowotworów wątroby (łagodnych lub złośliwych);
- rozpoznanie lub podejrzenie występowania złośliwych nowotworów zależnych od hormonów płciowych (np. narządów płciowych lub piersi);
- krwawienie z pochwy o niewyjaśnionej etiologii;
- brak miesiączki o niewyjaśnionej etiologii.

Produkt leczniczy Levomine midi jest przeciwwskazany podczas jednoczesnego stosowania produktów leczniczych zawierających ombitaswir z parytaprewirem i rytonawirem, dasabuwir, glekaprewir z pibrentaswirem lub sofosbuwir z welpataswirem i woksylaprewirem (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 Levomine midi.

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 Levomine midi.

Ryzyko wystąpienia żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej

Stosowanie jakichkolwiek złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych zwiększa ryzyko żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej w porównaniu do kobiet, które ich nie stosują.

Decyzja o rozpoczęciu stosowaniu produktu leczniczego Levomine midi powinna być poprzedzona rozmową z pacjentką i jej zapewnieniem, że rozumie:

- **ryzyko żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej związanej ze stosowaniem Levomine midi,**
- **jak występujące u niej czynniki ryzyka zwiększają ryzyko stosowania tego produktu leczniczego,**
- **że ryzyko wystąpienia choroby zakrzepowo-zatorowej jest najwyższe w pierwszym roku używania produktu leczniczego.**

Istnieją również dowody na to, że ryzyko jest większe, gdy hormonalne środki antykoncepcyjne są przyjmowane ponownie po przerwie w ich stosowaniu wynoszącej 4 tygodnie lub dłużej.

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

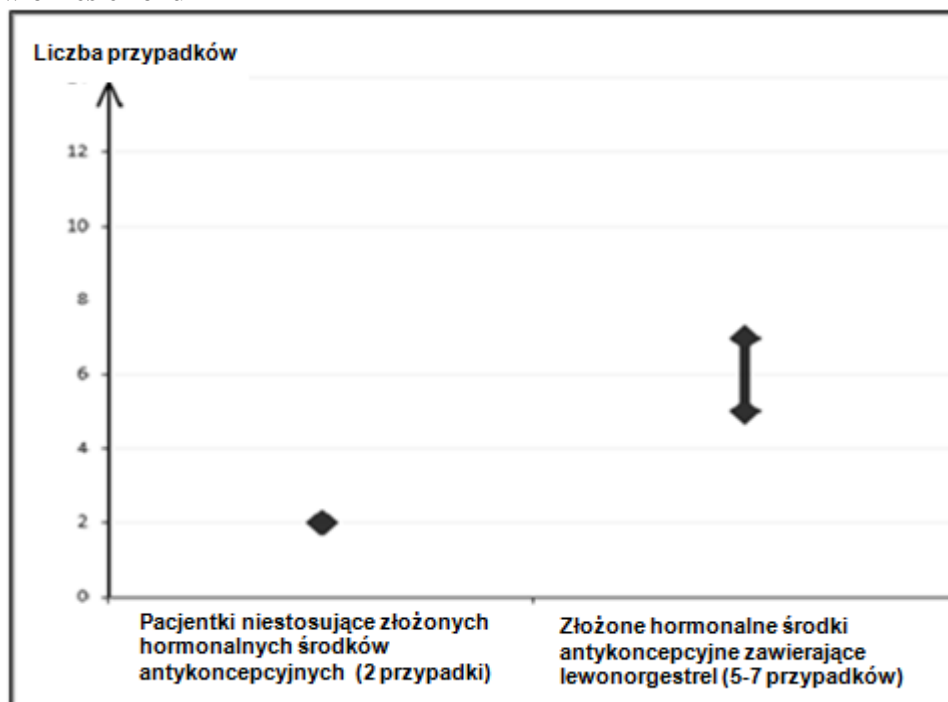
Szacuje się, że spośród 10 000 kobiet, które stosują złożone hormonalne środki antykoncepcyjne zawierające lewonorgestrel, u około 6¹ kobiet w okresie roku rozwinie się żylna choroba zakrzepowo-zatorowa.

Liczba przypadków żylnej 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.

¹ Punkt środkowy z zakresu 5-7 na 10 000 kobiet w okresie roku, w oparciu o względne ryzyko wynoszące 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 10 000 kobiet w okresie roku



U pacjentek, stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne, niezwykle rzadko zgłaszano przypadki zakrzepicy w innych naczyniach krwionośnych, np. wątrobowych, kręzkowych, 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 Levomine midi 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).

Czynniki ryzyka żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej

Czynnik ryzyka	Uwagi
Otyłość (wskaźnik masy ciała (BMI) powyżej 30 kg/m ²)	Ryzyko istotnie zwiększa się ze wzrostem BMI. Jest to szczególnie istotne do oceny, jeśli występują również inne czynniki ryzyka.
Długotrwałe unieruchomienie, rozległy zabieg operacyjny, jakiegokolwiek zabieg operacyjny w obrębie kończyn dolnych lub miednicy, zabieg neurochirurgiczny lub poważny uraz.	W tych sytuacjach zaleca się przerwanie stosowania tabletek (w przypadku planowanego zabiegu na co najmniej 4 tygodnie przed zabiegiem chirurgicznym) i niewznawianie stosowania produktu przed upływem dwóch tygodni od czasu powrotu do sprawności ruchowej. Należy stosować inną metodę antykoncepcji, aby uniknąć niezamierzonego zajścia w ciążę.
Uwaga: tymczasowe unieruchomienie, w tym podróż samolotem >4 godzin, może również stanowić czynnik ryzyka żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej, szczególnie u kobiet ze	Należy rozważyć leczenie przeciwzakrzepowe, jeśli stosowania produktu leczniczego Levomine

współistniejącymi innymi czynnikami ryzyka.	midi 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.
Postępujący wiek	Szczególnie w wieku powyżej 35 lat

Nie osiągnięto konsensusu co do możliwego wpływu żylaków oraz zakrzepowego zapalenia żył powierzchniowych na wystąpienie lub progresję żylną 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 żylną choroby zakrzepowo-zatorowej (zakrzepicy żył głębokich oraz zatorowości płucnej)

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

Objawy zakrzepicy żył głębokich (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;
- zwiększoną temperaturę w zmienionej chorobowo nodze; czerwoną lub przebarwioną skórę nogi.

Objawy zatorowości płucnej (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 złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych a zwiększonym ryzykiem tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych (zawału mięśnia sercowego) lub incydentów naczyniowo-mózgowych (np. przemijającego napadu

niedokrwienne, 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 Levomine midi 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).

Czynniki ryzyka tętnicznych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych

Czynnik ryzyka	Uwagi
Postępujący wiek	Szczególnie w wieku powyżej 35 lat
Palenie	Należy dokładnie pouczyć kobiety, aby nie paliły, jeśli zamierzają stosować złożone hormonalne środki antykoncepcyjne. Kobiety w wieku powyżej 35 lat, które nie zaprzestały palenia, należy dokładnie pouczyć, aby stosowały inną metodę antykoncepcji.
Nadciśnienie tętnicze	
Otyłość (wskaźnik masy ciała (BMI) powyżej 30 kg/m ²)	Ryzyko istotnie wzrasta wraz ze wzrostem BMI. Jest to szczególnie ważne dla kobiet, u których występują również inne czynniki ryzyka.
Dodatni wywiad rodzinny (występowanie tętnicznych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych u rodzeństwa bądź rodziców, szczególnie w stosunkowo młodym wieku, np. przed 50. rokiem życia)	Jeśli podejrzewa się predyspozycję genetyczną, przed podjęciem decyzji o stosowaniu złożonego hormonalnego środka antykoncepcyjnego kobieta powinna zostać skierowana na konsultację u specjalisty.
Migrena	Zwiększenie częstotliwości występowania lub nasilenia migreny w trakcie stosowania złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych (która może zapowiadać wystąpienie incydentu naczyniowo-mózgowego) może być powodem do natychmiastowego przerwania ich 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;
- nagła dezorientacja, trudności z mówieniem lub rozumieniem;
- nagłe zaburzenia widzenia w jednym oku lub obydwu oczach;
- nagłe, ciężkie lub długotrwałe bóle głowy bez znanej przyczyny;
- utratę przytomności lub omdlenie z drgawkami lub bez drgawek.

Przejęciowe objawy sugerują, że zdarzenie jest przemijającym napadem niedokrwiennym. Objawy zawału serca mogą być następujące:

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

Nowotwory

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

W metaanalizie 54 badań epidemiologicznych wykazano, że u kobiet przyjmujących aktualnie złożone doustne środki antykoncepcyjne nieznacznie zwiększa się względne ryzyko raka piersi ($RR = 1,24$). To zwiększone ryzyko zmniejsza się stopniowo w ciągu 10 lat po zaprzestaniu stosowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego. Ponieważ rak piersi występuje rzadko u kobiet w wieku poniżej 40 lat, wzrost liczby rozpoznanych przypadków tej choroby u kobiet stosujących w danym momencie lub w przeszłości złożony doustny środek antykoncepcyjny jest niewielki wobec całkowitego ryzyka wystąpienia raka piersi. Badania te nie dostarczają dowodów na związek przyczynowy. Obserwowane zwiększone ryzyko może wynikać z wcześniejszego rozpoznania raka piersi u kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne, skutków biologicznych złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych lub obu tych czynników łącznie. U kobiet, które stosowały złożone doustne środki antykoncepcyjne, rozpoznawany rak piersi jest zwykle mniej zaawansowany klinicznie niż u kobiet, które nigdy nie stosowały tych środków.

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

Inne stany

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

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

Zarówno w okresie ciąży jak i stosowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego zgłoszono wystąpienie lub pogorszenie następujących schorzeń: żółtaczki i (lub) świądu związanego z występowaniem cholestazy, kamieni żółciowych, porfirii, tocznia rumieniowatego układowego,

hemolitycznego zespołu mocznicowego, płasawicy Sydenhama, pemfigoidu ciężarnych (łac. *herpes gestationis*), otosklerozy związanej z utratą słuchu, depresyjnego nastroju, chociaż dowód na związek ze stosowaniem złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego jest nieprzekonujący.

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

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

Pomimo że złożone doustne środki antykoncepcyjne mogą wpływać na oporność obwodową insuliny oraz tolerancję glukozy, brak dowodów na to, że potrzebna jest zmiana trybu leczenia u pacjentów z cukrzycą, stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne zawierające małe dawki substancji czynnych (< 0,05 mg etynyloestradiolu). Jednakże kobiety z cukrzycą należy poddawać starannej obserwacji, szczególnie we wczesnym okresie stosowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego.

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

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.

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

Badania i konsultacje lekarskie

Przed rozpoczęciem lub powrotem do stosowania Levomine midi należy zebrać pełny wywiad chorobowy (w tym wywiad rodzinny) oraz wykluczyć ciążę. Należy dokonać pomiaru ciśnienia tętniczego krwi oraz przeprowadzić badanie lekarskie, mając na uwadze przeciwwskazania (patrz punkt 4.3) oraz ostrzeżenia (patrz punkt 4.4). Ważne jest zwrócenie uwagi kobiety na informacje dotyczące zakrzepicy żył i tętnic, w tym na ryzyko stosowania produktu leczniczego Levomine midi w porównaniu z innymi złożonymi hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi, objawy żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej oraz zaburzeń zakrzepowo-zatorowych tętnic, znane czynniki ryzyka oraz co należy robić w przypadku podejrzenia zakrzepicy.

Należy poinformować również pacjentkę o konieczności dokładnego zapoznania się z treścią ulotki i zastosowania się do zawartych w niej zaleceń. Częstość i rodzaj badań powinny być oparte na przyjętych praktycznych wytycznych oraz dostosowane indywidualnie.

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

Zmniejszenie skuteczności

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

Zaburzona kontrola cyklu

Podczas stosowania wszystkich złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych może wystąpić nieregularne krwawienie (plamienie lub krwawienie śródcykliczne zwłaszcza w pierwszych miesiącach stosowania tabletek. Dlatego wykonanie badań mających na celu wyjaśnienie przyczyn jakiegokolwiek nieregularnego krwawienia jest znaczące tylko po okresie adaptacyjnym obejmującym około 3 cykle. Zgłaszano występowanie krwawienia (plamienia oraz/lub krwawienia śródcyklicznego) u ponad 50% kobiet przyjmujących produkt Levomine midi w trakcie pierwszych sześciu miesięcy jego stosowania.

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

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

Zwiększona aktywność AlAT

W trakcie badań klinicznych z udziałem pacjentów leczonych z powodu zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) produktami leczniczymi zawierającymi ombitaswir z paritaprewirem i rytonawirem oraz dasabuwir niezależnie od podawania rybawiryiny, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) ponad pięciokrotność górnej granicy normy (GGN) występowało znacząco częściej u kobiet stosujących leki zawierające etynyloestradiol, takie jak złożone środki antykoncepcyjne. Zaobserwowano również zwiększenie aktywności AlAT podczas stosowania leków przeciwwirusowych stosowanych w leczeniu HCV zawierających glekaprewir z pibrentaswirem i sofosbuwir z welpataswirem i woksylaprewirem (patrz punkty 4.3 i 4.5).

Levomine midi zawiera laktozę i sól.

Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę powlekaną, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Uwaga: W celu zidentyfikowania potencjalnych interakcji należy zapoznać się z informacjami dotyczącymi przepisywania produktów leczniczych stosowanych jednocześnie.

Wpływ innych produktów leczniczych na Levomine midi

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.

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

Kobiety leczone produktami leczniczymi indukującymi enzymy powinny stosować tymczasowo, oprócz złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego, 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 jednoczesne leczenie produktem leczniczym będzie kontynuowane po zakończeniu przyjmowania tabletek złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego z aktualnego opakowania blistrowego, należy natychmiast rozpocząć następne opakowanie złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego bez zwyczajowej przerwy w stosowaniu tabletek.

Zmniejszone wchłanianie:

Produkty lecznicze, które zwiększają motorykę układu pokarmowego np. metoklopramid, mogą zmniejszać wchłanianie hormonu.

Substancje zwiększające klirens złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych (zmniejszenie skuteczności złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych poprzez indukcję enzymów) np.: fenytoina, barbiturany, prymidon, karbamazepina, ryfampicyna oraz prawdopodobnie również okskarbazepina, topiramata, felbamat, gryzeofulwina.

Nie należy stosować jednocześnie produktu Levomine midi z preparatami ziołowymi zawierającymi ziele dziurawca zwyczajnego, gdyż może to prowadzić do zmniejszenia skuteczności antykoncepcyjnej. Zgłaszano występowanie krwawień śródcyklicznych oraz niezamierzonych ciąż. Działanie indukowane przez enzym może utrzymać się przez 2 tygodnie po zakończeniu leczenia z zastosowaniem zioła dziurawca zwyczajnego.

Substancje o zmiennym działaniu na klirens złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych, np. rytonawir, newirapina:

W przypadku jednoczesnego stosowania ze złożonymi doustnymi środkami antykoncepcyjnymi wiele inhibitorów proteazy HIV i nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy, w tym połączenia z inhibitorami proteazy HCV, mogą zwiększać lub zmniejszać stężenia estrogenu lub progestagenu w osoczu. Efekt netto tych zmian może być w niektórych przypadkach istotny klinicznie.

Substancje zmniejszające klirens złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych (inhibitory enzymów)

Jednoczesne stosowanie silnych inhibitorów CYP3A4 tj. azolowe środki przeciwgrzybicze (np. itrakonazol, worykonazol, flukonazol), werapamil, makrolidy (np. klarytromycyna, erytromycyna), diltiazem oraz sok z grejpfrutów może zwiększyć stężenie w osoczu estrogenu, progestagenu lub obu tych substancji.

Wykazano, że dawki etorykoksylu, przyjmowane jednocześnie z hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi zawierającymi 0,035 mg etynyloestradolu, wynoszące od 60 do 120 mg dziennie zwiększają stężenie etynyloestradolu w osoczu odpowiednio 1,4 do 1,6 razy.

Wpływ złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych na inne produkty lecznicze:

Troleandomycyna podczas jednoczesnego stosowania ze złożonymi doustnymi środkami antykoncepcyjnymi może zwiększyć ryzyko występowania cholestazy wewnątrzwątrobowej.

Złożone doustne środki antykoncepcyjne mogą wpływać na metabolizm innych produktów leczniczych. Zgłaszano zwiększanie stężenia cyklosporyny w osoczu w trakcie jednoczesnego stosowania z doustnymi środkami antykoncepcyjnymi. Złożone doustne środki antykoncepcyjne wykazują działanie indukujące metabolizm lamotryginy powodując, że stężenie lamotryginy w osoczu jest poniżej wartości terapeutycznych.

Badania *in vitro* wykazały, że etynyloestradiol jest odwracalnym inhibitorem CYP2C19, CYP1A1 oraz CYP1A2 jak również inhibitorem opartym na mechanizmie działania CYP3A4/5, CYP2C8 oraz CYP2J2.

W badaniach klinicznych wykazano, że podanie hormonalnych środków antykoncepcyjnych zawierających etynyloestradiol nie prowadzi do zwiększenia lub tylko do słabego wzrostu stężenia substratów CYP3A4 w osoczu (np. midazolam), podczas gdy zaobserwowano słaby (np. teofilina) lub średni (np. melatonina, tizanidyna) wzrost stężenia substratów CYP1A2 w osoczu.

Inne interakcje

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.

Interakcje farmakodynamiczne

Jednoczesne stosowanie produktów leczniczych zawierających ombitaswir z parytaprewir i rytonawirem, dasabuwir niezależnie od podawania rybawiryny, może powodować zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALAT) (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Z tego względu przed rozpoczęciem leczenia tymi lekami pacjentki przyjmujące produkt leczniczy Levomine midi powinny zastosować alternatywne metody antykoncepcji (np. środki antykoncepcyjne zawierające wyłącznie progestagen lub metody niehormonalne). Można wznowić stosowanie leku Levomine midi około 2 tygodnie po zakończeniu leczenia tymi lekami.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Produkt Levomine midi jest przeciwwskazany w okresie ciąży.

Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę w czasie stosowania Levomine midi, powinna natychmiast zaprzestać stosowania tego produktu.

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

Karmienie piersią

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

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Levomine midi nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Najbardziej powszechnie występującymi niepożądanymi reakcjami u pacjentek stosujących produkty złożone zawierające lewonorgestrel i etynyloestradiol, są ból głowy oraz plamienie lub krwawienie śródcykliczne.

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

Klasyfikacja układów i narządów	Często ($\geq 1/100$ do <1/10)	Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do <1/100)	Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do <1/1000)	Częstość nieznana (częstość nie może być określona na
--	---	---	---	--

(MedDRA)				podstawie dostępnych danych)
Zaburzenia układu immunologicznego			nadwrażliwość	nasilenie objawów dziedzicznego i nabytego obrzęku naczynioruchowego
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		zatrzymanie płynów		
Zaburzenia psychiczne	depresyjny nastrój, zmienny nastrój	zmniejszenie libido	zwiększenie libido	
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	migrena		
Zaburzenia oka			nietolerancja soczewek kontaktowych	
Zaburzenia naczyniowe			żylne zaburzenia zakrzepowo-zatorowe (VTE), tętnicze zaburzenia zakrzepowo-zatorowe (ATE)	
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności, ból brzucha	wymioty, biegunka		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		pokrzywka, wysypka	rumień guzowaty, rumień wielopostaciowy	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	wrażliwość piersi, ból piersi	powiększenie piersi	wydzielina z piersi, upławy	
Badania diagnostyczne	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 niedokrwienego, zakrzepicy żyłnej oraz zatorowości płucnej. Zostały one szerzej omówione w punkcie 4.4.

Ciężkie działania niepożądane, obserwowane u kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne, które zostały omówione w punkcie 4.4, to:

- żylne zaburzenia zakrzepowo-zatorowe,
- tętnicze zaburzenia zakrzepowo-zatorowe,
- rak szyjki macicy,
- nadciśnienie,
- hipertriglicydemia,
- zmiany tolerancji glukozy w wyniku obwodowej insulinooporności,
- nowotwory wątroby,
- zaburzenia pracy wątroby,

- ostuda,
- choroba Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego,
- padaczka,
- migrena,
- endometrioza, mięśniak macicy,
- porfiria,
- toczeń rumieniowaty układowy,
- opryszczka ciążowa,
- płasawica Sydenhama,
- hemolityczny zespół mocznicowy,
- żółtaczka cholestatyczna,
- otoskleroza.

Częstość zdiagnozowanych przypadków raka piersi jest nieznacznie zwiększona wśród pacjentek stosujących złożony doustny środek antykoncepcyjny. Ponieważ rak piersi występuje rzadko u kobiet w wieku poniżej 40 lat, wzrost liczby rozpoznanych przypadków tej choroby jest niewielki wobec całkowitego ryzyka wystąpienia raka piersi. Nie jest znany związek przyczynowy ze stosowaniem złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego. W celu uzyskania dalszych informacji, patrz punkt 4.3 i 4.4.

Interakcje

Krwawienie śródcykliczne i (lub) nieskuteczność antykoncepcji mogą wynikać z interakcji doustnej antykoncepcji z innymi produktami leczniczymi (induktorami enzymów) (patrz punkt 4.5).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Progestageny i estrogeny, produkt złożony.

Kod ATC: G03AA07

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

Badania kliniczne zostały przeprowadzone na grupie 2498 kobiet w wieku od 18 do 40 lat. Całkowity wskaźnik Pearl'a wyliczony z tych prób wyniósł 0,69 (przedział ufności 95% 0,30-1,36) w oparciu o 15 026 cykli leczenia.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Lewonorgestrel

Wchłanianie

Lewonorgestrel podawany doustnie wchłania się szybko i całkowicie. Maksymalne stężenie w osoczu, około 2,3 ng/ml, jest osiągnięte po 1 godzinie po przyjęciu tabletki Levomine midi. Biodostępność wynosi prawie 100%.

Dystrybucja

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

Metabolizm

Lewonorgestrel jest w znacznym stopniu metabolizowany. Najważniejszymi szlakami metabolicznymi są niezwiązane i związane formy 3 α , 5 β -tetrahydrolewonorgestrelu. Na podstawie badań *in vitro* i *in vivo* w metabolizmie lewonorgestrelu uczestniczy cytochrom CYP3A4. Szybkość klirensu metabolicznego z surowicy wynosi około 1,0 ml/min/kg.

Wydalenie

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

Stan stacjonarny

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

Etynyloestradiol

Wchłanianie

Etynyloestradiol podawany doustnie wchłania się szybko i całkowicie.

Maksymalne stężenie w surowicy, około 50 pg/ml, jest osiągnięte w ciągu 1-2 godzin po przyjęciu tabletki. W trakcie wchłaniania i pierwszego przejścia w wątrobie etynyloestradiol jest intensywnie metabolizowany, wskutek czego średnia biodostępność po podaniu doustnym wynosi około 45% (zmiennosc osobnicza około 20-65%).

Dystrybucja

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

Metabolizm

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

Wydalenie

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

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

Stan stacjonarny

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

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

Otoczka tabletki:

Hypromeloza 2910, 6 mPas
Tytanu dwutlenek (E 171)
Makrogol 400
Żelaza tlenek żółty (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

30 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z folii PVC/PE/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań:

21 tabletek powlekanych w 1 blisterze

63 tabletki powlekane w 3 blisterach

126 tabletek powlekanych w 6 blisterach

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Ten produkt leczniczy może stanowić zagrożenie dla środowiska wodnego.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

SUN-FARM Sp. z o.o.

ul. Dolna 21

05-092 Łomianki

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 25673

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18.12.2019

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

12.2021