

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ЛЕВЕРЕТ МІНІ

(LEVERETT MINI)

Склад:

діючі речовини: левоноргестрел, етинілестрадіол;

1 таблетка містить 0,1 мг левоноргестрелу та 0,02 мг етинілестрадіолу;

допоміжні речовини: лактоза безводна, повідон К-30, магнію стеарат;

плівкова оболонка містить: спирт полівініловий, тальк (Е 553b), титану діоксид (Е 171), макрогол/ПЕГ 3350, барвник червоний алюміній (Е 129), лецитин (Е 322), заліза оксид червоний (Е 172), барвник блакитний алюміній (Е 132).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: круглі, в рожевій плівковій оболонці таблетки.

Фармакотерапевтична група. Гормональні контрацептиви для системного застосування.

Код АТХ G03A A07.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Контрацептивний ефект комбінованого перорального контрацептиву (КПК) ґрунтується на взаємодії різних факторів, найважливішими з яких є гальмування овуляції та зміна цервікального слизу.

Фармакокінетика.

Етинілестрадіол

Всмоктування. Етинілестрадіол всмоктується швидко і практично повністю, максимальна концентрація у сироватці крові (C_{max}) досягається через 1,5 години. Після пресистемної кон'югації і первинного метаболізму абсолютна біодоступність складає 60

%. Площа під кривою (AUC) та $C_{\max}$ можуть з часом незначно підвищуватися.

Розподіл. Етинілестрадіол на 98 % зв'язується з білками плазми крові, в основному з альбумінами.

Метаболізм. Етинілестрадіол розщеплюється шляхом пресистемної кон'югації. Проходить через стінку кишечника (перша фаза метаболізму) та потрапляє у печінку, де відбувається кон'югація (друга фаза метаболізму). Найважливіші метаболіти першої фази метаболізму – 2-ОН-етинілестрадіол і 2-метоксіетинілестрадіол. Як етинілестрадіол, так і метаболіти першої фази виділяються у вигляді кон'югатів (сульфати і глюкуроніди) в жовч і потрапляють у печінково-кишковий обіг.

Виведення. Етинілестрадіол виводиться з плазми крові з періодом напіввиведення, який в середньому складає 29 годин (26-33 години); кліренс плазми крові варіюється в діапазоні 10-30 л/годину. Виведення кон'югатів етинілестрадіолу і його метаболітів відбувається зі сечею і калом у співвідношенні 1:1.

Левоноргестрел

Всмоктування. При внутрішньому застосуванні левоноргестрел всмоктується швидко та повністю зі шлунково-кишкового тракту. Біологічна доступність становить майже 100 % через відсутність первинного метаболізму.

Розподіл. Більша частина левоноргестрелу зв'язується з білками плазми крові, в основному з альбумінами і глобуліном, що зв'язує статеві гормони.

Метаболізм. В основному метаболізм полягає у відщепленні 64-3-оксо-групи та гідроксилюванні в положеннях 2 α , 1 β і 16 β , після чого відбувається кон'югація. Більшість метаболітів, які циркулюють у крові, є сульфатами 3 α , 5 β -тетрагідролевоноргестрелу. Екскреція препарату відбувається в основному у формі глюкуронідів. Деяка кількість первинного левоноргестрелу також циркулює у формі 17 β -сульфату. Метаболічний кліренс відзначається індивідуальною мінливістю, яка може частково пояснити значні відмінності в концентрації левоноргестрелу, які спостерігаються у пацієнток.

Виведення. Період напіввиведення левоноргестрелу показує індивідуальну мінливість і приблизно складає 36 годин в умовах рівноважної концентрації препарату в плазмі крові. Левоноргестрел виділяється зі сечею (40-68 %) і калом (16-48 %) у формі метаболітів (сульфатних і глюкуронідних кон'югатів).

Клінічні характеристики.

Показання.

Пероральна контрацепція.

Протипоказання.

- наявність або посилення в анамнезі на венозний тромбоз (наприклад, тромбоз глибоких вен, тромбоемболія легеневої артерії);
- наявність або посилення в анамнезі на артеріальний тромбоз (наприклад, інфаркт міокарда) або продромальний стан (наприклад, стенокардія або транзиторна ішемічна атака);
- гостре порушення мозкового кровообігу нині або в анамнезі;
- спадкова або набута схильність до розвитку венозного або артеріального тромбозу, наприклад резистентність до активованого протейну С, недостатність антитромбіну III, недостатність протейну С, недостатність протейну S, гіпергомоцистемія, наявність антифосфоліпідних антитіл (антикардіоліпінові антитіла, вовчаковий антикоагулянт);
- наявність серйозних і множинних факторів ризику артеріального тромбозу (див. розділ «Особливості застосування»);
- патологія клапанів серця, тромбогенні порушення серцевого ритму;
- цукровий діабет із проявами мікро- або макроангіопатій;
- тяжка артеріальна гіпертензія;
- тяжка дисліпопротеїнемія;
- мігрень в анамнезі з вогнищевою неврологічною симптоматикою;
- панкреатит нині або в анамнезі, який пов'язаний із тяжкою гіпертригліцеридемією;
- хвороби печінки в тяжкій формі, наявні або в анамнезі, до тих пір, доки показники функції печінки не повернуться у межі норми;
- наявність або вказівка в анамнезі на пухлини печінки (доброякісні або злоякісні);
- діагностовані або під підозрою гормонозалежні злоякісні пухлини (наприклад, статевих органів);
- наявний рак молочної залози поточний або в анамнезі, який може бути гормоночутливим (див. розділ «Особливості застосування», підрозділ «Злоякісні новоутворення»);
- вагінальна кровотеча нез'ясованої етіології;
- підвищена чутливість до діючих речовин (левоноргестрелу, етинілестрадіолу) або до будь-якої допоміжної речовини препарату;
- протипоказаний прийом препарату Леверет міні у поєднанні з препаратами звіробою (*Hypericum perforatum*) (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Лікарський засіб Леверет міні протипоказаний при одночасному застосуванні з лікарськими засобами, що містять омбігасвір/паритапревір/ритонавір та дасабувір або лікарськими засобами, що містять глекапревір/пібрентасвір або софосбувір/велпатасвір/воксілапревір (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Слід ознайомитися з інформацією щодо лікарського засобу, що застосовується одночасно, для виявлення потенційних взаємодій.

Фармакодинамічні взаємодії

Під час клінічних досліджень з пацієнтами, які отримували лікарські засоби для лікування інфекцій вірусного гепатиту С (HCV), що містять омбітасвір/паритапревір/ритонавір і дасабувір з рибавирином або без нього, було виявлено підвищення трансамінази (АЛТ) більше ніж у 5 разів вище верхньої межі норми (ВМН). Це відбувалося зі значно більшою частотою у жінок, які застосовували лікарські засоби, що містять етинілестрадіол, зокрема і комбіновані гормональні контрацептиви (КГК). Крім того, також у пацієнтів, які отримували лікування глекапревіром/пібрентасвіром або софосбувіром/велпатасвіром/воксілапревіром, спостерігалось підвищення АЛТ у жінок, які приймали лікарські засоби, що містять етинілестрадіол, такі як КГК (див. розділ «Протипоказання»).

Тому жінкам, які застосовують лікарський засіб Леверет міні, необхідно використовувати альтернативний метод контрацепції (наприклад, контрацептиви, що містять тільки прогестаген, або негормональні методи) перед початком терапії із застосуванням зазначеної комбінації лікарських засобів. Застосування лікарського засобу Леверет міні можна відновити через 2 тижні після завершення терапії зазначеною комбінацією.

Фармакокінетичні взаємодії

Вплив інших лікарських засобів на Леверет міні

Можлива взаємодія з лікарськими засобами, що індукують мікросомальні ферменти, в результаті чого може збільшуватися кліренс статевих гормонів, що, зі свого боку, спричиняє зміни характеру менструальної кровотечі і/або втрату ефективності контрацептиву.

Терапія

Індукція ферментів може бути виявлена через кілька днів лікування. Максимальна індукція ферментів загалом спостерігається через декілька тижнів. Після відміни препарату індукція ферментів може тривати до 4 тижнів.

Короткострокове лікування

Жінки, які приймають лікарські засоби, що індукують ферменти, повинні тимчасово використовувати бар'єрний метод або інший метод контрацепції додатково до КПК. Якщо терапія препаратом-індуктором розпочинається у період застосування останніх таблеток КПК з поточної упаковки, то прийом активних таблеток з наступної упаковки КПК слід розпочати одразу після закінчення активних таблеток у попередній упаковці, пропустивши прийом таблеток плацебо.

Довгострокове лікування

Жінкам при довгостроковій терапії діючими речовинами, що індукують ферменти печінки, рекомендується використовувати інший негормональний метод контрацепції.

Нижчезазначені взаємодії були зафіксовані згідно з опублікованими даними.

Діючі речовини, що збільшують кліренс КПК (зниження ефективності КПК через індукцію ферментів), наприклад барбітурати, бозентан, карбамазепін, фенітоїн, примідон, рифампіцин, і препарати, що застосовуються для лікування ВІЛ-інфекції: ритонавір, невірапін та ефавіренз; також, можливо, фелбамат, гризеофульвін, окскарбазепін, топірамат і лікарські засоби, що містять екстракт звіробію (*Hypericum perforatum*).

Діючі речовини з непостійним впливом на кліренс КПК

При одночасному застосуванні з КПК велика кількість комбінацій інгібіторів ВІЛ-протеази та нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази, включаючи комбінації з інгібіторами вірусу гепатиту С, можуть підвищувати або знижувати концентрацію естрогену або прогестинів у плазмі крові. Сукупний вплив таких змін може бути клінічно значущим у деяких випадках.

Тому для виявлення потенційних взаємодій та будь-яких інших рекомендацій слід ознайомитися з інформацією щодо медичного застосування лікарського засобу для лікування ВІЛ/ВГС, що приймається одночасно. При наявності будь-яких сумнівів жінкам додатково слід використовувати бар'єрний метод контрацепції при терапії інгібіторами протеази або інгібіторами нуклеозидної зворотної транскриптази.

Вплив препарату Леверет міні на інші лікарські засоби

КПК можуть впливати на метаболізм інших препаратів. З огляду на це, можуть змінювати концентрацію діючих речовин у плазмі крові та тканинах – як підвищувати (наприклад, циклоспорин), так і знижувати (наприклад, ламотриджин).

Тролеандоміцин

Може збільшити ризик внутрішньопечінкового холестазу у разі одночасного застосування з КПК.

Модафініл

Існує ризик зниження контрацептивного ефекту під час прийому і в наступному циклі після припинення прийому модафінілу, оскільки він є індуктором мікросомальних ферментів печінки.

Необхідно застосовувати звичайні пероральні контрацептиви (не низькодозовані) або використовувати інші методи контрацепції.

Вемурафеніб

Існує ризик зниження концентрації естрогену та прогестагену з подальшим ризиком відсутності ефективності.

Перампанел

При застосуванні перампанелу в дозі, рівній або такій, що перевищує 12 мг на добу, існує ризик зниження контрацептивного ефекту. Рекомендується використовувати інші методи контрацепції, переважно бар'єрні.

Руфінамід

Призводить до помірного зниження концентрації етинілестрадіолу. Рекомендується використовувати інші методи контрацепції, переважно бар'єрні.

Еторикоксиб

При одночасному застосуванні з еторикоксибом спостерігається підвищення концентрації етинілестрадіолу.

Лабораторні дослідження

Застосування контрацептивних стероїдів може впливати на результати окремих лабораторних аналізів, включаючи біохімічні показники функції печінки, щитовидної залози, функції надниркових залоз та нирок, а також рівень транспортних білків плазми, таких як кортикостероїдзв'язувальний глобулін і фракції ліпідів/ліпопротеїнів; показники вуглеводного обміну, коагуляції та фібринолізу. Зміни зазвичай відбуваються у межах нормальних значень лабораторних показників.

Особливості застосування.

Особливі попередження

При наявності будь-яких захворювань/факторів ризику, зазначених нижче, слід оцінити сприятливі ефекти КПК і можливі ризики їх застосування у конкретної жінки та обговорити з нею відповідні користь і ризик до того, як вона прийме рішення про застосування таких препаратів. У разі першого прояву, погіршення або загострення будь-якого з цих захворювань або факторів ризику жінці необхідно проконсультуватися з лікарем. Лікар повинен вирішити питання щодо припинення прийому КПК.

Циркуляторні розлади

Застосування всіх комбінованих контрацептивів збільшує ризик розвитку венозних тромбоемболічних ускладнень (тромбоз глибоких вен, тромбоемболія легеневої артерії) у жінок, порівняно з тими, хто їх не застосовує. Ризик цих захворювань досягає максимуму на першому році застосування КПК. У жінок, які застосовують пероральні контрацептиви з низьким вмістом естрогенів ($<0,05$ мг етинілестрадіолу) і які не мають встановлених факторів ризику щодо венозної тромбоемболії, частота виникнення венозних тромбоемболічних ускладнень становить приблизно 20 випадків на 100000 жінок-років (у жінок, які приймали КПК, що містить левоноргестрел) і 40 випадків на 100000 жінок-років (у жінок, які приймали КПК, що містить дезогестрел або гестоден). У жінок, які не застосовують КПК, даний ризик становить 5-10 випадків на 100000 жінок-років і 60 випадків із 100000 вагітностей. Венозна тромбоемболія призводить до летального наслідку в 1-2 % випадків.

В 1-2 % випадки венозної тромбоемболії можуть призводити до летального наслідку.

Деякі епідеміологічні дослідження встановили зв'язок між застосуванням КПК і підвищеним ризиком артеріальних тромбоемболічних захворювань (інфаркт міокарда, транзиторна

ішемічна атака).

Дуже рідко повідомляли про виникнення тромбозу в інших кровоносних судинах, наприклад печінкових, мезентеріальних, ниркових, мозкових вен, вен сітківки та артерій у жінок, які застосовували пероральні контрацептиви. Не існує єдиної думки щодо того, чи пов'язане виникнення цих явищ із застосуванням гормональних контрацептивів.

Симптоми венозних або артеріальних тромботичних/тромбоемболічних явищ або інсульту можуть включати:

- незвичний біль у нозі та/або набряк однієї ноги;
- раптовий сильний біль у грудях, що поширюється або не поширюється на ліву руку;
- раптову задишку;
- будь-який незвичний, серйозний, тривалий головний біль;
- раптову часткову або повну втрату зору;
- подвоєння в очах;
- сплутану мову або афазію;
- вертиго;
- втрату свідомості з фокальним епілептичним нападом або без нього;
- слабкість або дуже сильне оніміння, яке раптово вражає один бік або одну частину тіла;
- моторні порушення;
- «гострий живіт».

Ризик венозних тромбоемболічних ускладнень у жінок, які застосовують КПК, підвищується:

- з віком;
- при наявності у родинному анамнезі (венозна тромбоемболія у брата, сестри або одного з батьків у порівняно ранньому віці); якщо підозрюють спадкову схильність, необхідно проконсультуватися зі спеціалістом перед застосуванням будь-якого КПК;
- при тривалій імобілізації, серйозному хірургічному втручанні, будь-якій хірургічній операції на ногах або серйозній травмі; у цих ситуаціях радять припинити застосування КПК (у випадку планової операції – принаймні за 4 тижні до неї) і не відновлювати прийом раніше, ніж через 2 тижні після повного відновлення;
- при ожирінні (індекс маси тіла вище 30 кг/м²);
- немає єдиної думки щодо можливої ролі варикозного розширення вен і поверхневого тромбофлебиту у розвитку або прогресуванні венозного тромбозу.

Ризик артеріальних тромбоемболічних ускладнень або інсульту в жінок, які застосовують КПК,

підвищується:

- з віком;
- при курінні (жінкам віком від 35 років наполегливо рекомендується не курити, якщо вони бажають застосовувати КПК);
- за наявності дисліппротеїнемії;
- при артеріальній гіпертензії;
- при мігрені;
- при ожирінні (індекс маси тіла вище 30 кг/м²);
- за наявності артеріальної тромбоемболії у сімейному анамнезі (артеріальна тромбоемболія у брата, сестри або одного з батьків у порівняно ранньому віці); якщо підозрюють спадкову схильність, перед застосуванням перорального контрацептиву жінка повинна проконсультуватися зі спеціалістом;
- при захворюваннях клапанів серця;
- при миготливій аритмії (фібриляція передсердь).

Наявність одного серйозного фактора ризику або численних факторів ризику венозної або артеріальної тромбоемболії також може бути протипоказанням. Слід також врахувати імовірність антикоагулянтної терапії. Жінкам, які застосовують КПК, слід звернутися до лікаря у разі появи симптомів тромбозу. У разі підозрюваного або підтвердженого тромбозу прийом КПК слід припинити. Потрібно також розпочати адекватну альтернативну контрацепцію через тератогенність антикоагулянтної терапії (кумарини).

У післяродовий період слід враховувати підвищений ризик виникнення венозної тромбоемболії (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

До інших захворювань, які асоціюються з небажаними побічними реакціями з боку системи кровообігу, належать: цукровий діабет, системний червоний вовчак, гемолітико-уремічний синдром, хронічна запальна хвороба кишечника (хвороба Крона або виразковий коліт) та серпоподібноклітинна анемія.

Збільшення частоти або тяжкості мігрені під час застосування КПК (що може бути продромальним або цереброваскулярним явищем) може стати причиною для негайного припинення застосування КПК.

Пухлини

У деяких епідеміологічних дослідженнях повідомляли про підвищений ризик раку шийки матки у жінок, які застосовували КПК протягом тривалого часу (> 5 років), проте це твердження все ще суперечливе, оскільки остаточно не з'ясовано, наскільки результати досліджень враховують супутні фактори ризику, наприклад статеву поведінку та інфікування вірусом папіломи людини (HPV).

Мета-аналіз даних 54 епідеміологічних досліджень вказує на незначне підвищення відносного ризику (BR = 1,24) розвитку раку молочної залози у жінок, які застосовують КПК. Цей

підвищений ризик поступово знижується протягом 10 років після припинення застосування КПК. Оскільки рак молочної залози у жінок віком до 40 років зустрічається рідко, збільшення кількості випадків діагностики раку молочної залози у жінок, які застосовують або нещодавно застосовували КПК, незначний порівняно із загальним ризиком раку молочної залози. Докази причинно-наслідкового зв'язку в цих дослідженнях не представлені.

Підвищення ризику може бути пов'язано з ранньою діагностикою раку молочної залози у жінок, які застосовували КПК, біологічними ефектами КПК або комбінацією обох зазначених факторів.

У жінок, які застосовують пероральні контрацептиви, рак молочної залози діагностується в дещо більш ранній стадії порівняно з жінками, які не застосовували КПК.

У рідкісних випадках у жінок, які приймали КПК, спостерігали доброякісні (аденома, вогнищева вузликова гіперплазія), а ще рідше – злоякісні пухлини печінки. В окремих випадках ці пухлини можуть призвести до внутрішньочеревних крововиливів, що загрожують життю. Слід мати на увазі наявність пухлини печінки під час диференційного діагностування, коли у жінок, які застосовують КПК, виникає серйозний біль у верхній частині живота, збільшення печінки або при появі ознак внутрішньочеревого крововиливу.

Злоякісні новоутворення (застереження оприлюднені Центром оцінки та дослідження лікарських засобів (CDER) FDA).

Рак молочної залози

Лікарський засіб Леверет міні протипоказаний жінкам, які зараз хворіють або мали в минулому рак молочної залози, оскільки рак молочної залози може бути гормонально чутливим (див. розділ «Протипоказання»).

Епідеміологічні дослідження не виявили послідовного зв'язку між застосуванням комбінованих оральних контрацептивів (КОК) та ризиком раку молочної залози. Дослідження не показують зв'язку між поточним або минулим застосуванням КОК та ризиком раку молочної залози. Проте деякі дослідження повідомляють про невелике збільшення ризику раку молочної залози серед тих, хто зараз або нещодавно приймали (менше 6 місяців з моменту останнього застосування), а також серед тих, хто зараз приймає КОК (див. розділ «Побічні реакції», підрозділ «Постмаркетингові дані»).

Інші стани

Гіпертригліцеридемія

Жінки з гіпертригліцеридемією або таким захворюванням у сімейному анамнезі схильні до підвищеного ризику виникнення панкреатиту при застосуванні КПК.

Артеріальна гіпертензія

Повідомлялося про незначне підвищення артеріального тиску у багатьох жінок, які застосовували КПК, однак клінічно значущі підвищення відзначалися рідко. Тільки в даних рідкісних випадках негайне припинення застосування КПК було обґрунтовано. Якщо під час застосування КПК при наявній гіпертензії постійно підвищується рівень артеріального тиску або значне підвищення артеріального тиску не відповідає достатньою мірою на лікування артеріальної гіпертензії, застосування КПК слід припинити. У деяких випадках застосування

КПК можна відновити, якщо нормальні значення артеріального тиску можуть бути досягнуті за допомогою гіпотензивної терапії.

Ангіодема

У жінок зі спадковим ангіоневротичним набряком екзогенні естрогени можуть викликати або посилювати симптоми ангіоневротичного набряку.

Захворювання печінки

При гострих або хронічних порушеннях функції печінки може виникнути питання щодо припинення прийому КПК доти, поки показники функції печінки не повернуться до норми.

Толерантність до глюкози/цукровий діабет

Хоча КПК можуть впливати на периферичну інсулінорезистентність і толерантність до глюкози, немає даних щодо потреби змінювати терапевтичний режим дозування для жінок із діабетом, які приймають низькодозовані КПК (містять < 0,05 мг етинілестрадіолу). Проте жінки, які страждають на цукровий діабет, повинні бути під постійним ретельним наглядом протягом усього періоду застосування КПК.

Інші стани

Депресивний настрій і депресія є частими побічними реакціями при застосуванні гормональних контрацептивів (див. розділ «Побічні реакції»). Депресія може бути тяжкою і є відомим фактором ризику суїцидальної поведінки та самогубства. Жінок слід інформувати про необхідність звернутися до лікаря у разі перепадів настрою та симптомів депресії, навіть якщо вони виникають невдовзі після початку лікування.

При рецидиві холестатичної жовтяниці, яка вперше виникла у період вагітності або попереднього застосування статевих стероїдних гормонів, застосування КПК слід припинити.

Надходили повідомлення про розвиток або загострення таких захворювань при вагітності і при застосуванні КПК (зв'язок із застосуванням КПК не з'ясований): жовтяниця і/або свербіж, пов'язаний із холестазом; утворення каменів у жовчному міхурі; порфірія; системний червоний вовчак; гемолітико-уремічний синдром; хорея Сіденгама; герпес вагітних; втрата слуху, пов'язана з отосклерозом.

Під час застосування КПК спостерігалось погіршення ендогенної депресії, епілепсії, хвороби Крона та виразкового коліту.

Іноді може виникати хлоазма, особливо у жінок із хлоазмою вагітних в анамнезі. Жінкам зі схильністю до хлоазми слід уникати прямих сонячних променів або ультрафіолетового випромінювання при застосуванні КПК.

Особливу увагу слід приділити пацієнткам із гіперпролактинемією.

Медичне обстеження/консультація

Перед початком або відновленням застосування препарату Леверет міні необхідно ретельно вивчити анамнез пацієнтки, включаючи сімейний, а також виключити вагітність. Слід також виміряти артеріальний тиск та провести загальне обстеження, беручи до уваги протипоказання

(див. розділ «Протипоказання») та особливі застереження (див. розділ «Особливості застосування»). Необхідно уважно прочитати інструкцію для медичного застосування та дотримуватися зазначених у ній рекомендацій. Частота і характер обстежень повинні ґрунтуватися на чинних нормах медичної практики з урахуванням індивідуальних особливостей кожної жінки.

Також слід попередити пацієнтку, що пероральні контрацептиви не захищають від ВІЛ-інфекції (СНІДу) та інших захворювань, що передаються статевим шляхом.

Зниження ефективності

Ефективність КПК може знижуватися, наприклад у разі пропуску прийому таблеток (див. розділ «Спосіб застосування та дози»), блювання, діареї (див. розділ «Спосіб застосування та дози») або при одночасному застосуванні інших лікарських засобів (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Зниження контролю за циклом

Як і у випадку з усіма КПК, можуть розвинутиися нерегулярні кровотечі (мажучі виділення або проривні кровотечі), особливо впродовж перших місяців застосування препарату, тому оцінку будь-яких нерегулярних кровотеч слід проводити тільки після завершення періоду адаптації організму до препарату, що становить приблизно три цикли.

Якщо нерегулярні кровотечі продовжуються або трапляються після декількох регулярних циклів, необхідно розглянути питання про негормональні причини і провести відповідні діагностичні заходи для виключення злоякісних новоутворень або вагітності. Дані заходи можуть включати кюретаж.

У деяких жінок може не настати менструальна кровотеча під час звичної перерви у прийомі КПК. Якщо КПК застосовувалися відповідно до розділу «Спосіб застосування та дози», то вагітність малоймовірна. Однак якщо вказівки розділу «Спосіб застосування та дози» перед першою відсутністю кровотечі відміни не були виконані або якщо менструальна кровотеча відсутня протягом двох циклів, то слід виключити вагітність перед продовженням застосування КПК.

Екзогенні естрогени можуть індукувати або посилювати симптоми спадкового та набутого ангіоневротичного набряку.

Допоміжні речовини

Лікарський засіб Леверет міні містить лактозу безводну. Жінкам із рідкісними спадковими захворюваннями непереносимості галактози, повною лактазною недостатністю або мальабсорбцією глюкози-галактози не слід застосовувати даний лікарський засіб.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. Лікарський засіб Леверет міні протипоказаний для застосування у період вагітності.

Якщо жінка завагітніла під час застосування таблеток, то подальше застосування повинно бути

негайно припинено.

Результати великої кількості епідеміологічних досліджень не виявили ні підвищеного ризику розвитку вроджених дефектів у дітей, народжених жінками, які застосовували КПК до вагітності, ні тератогенної дії при ненавмисному застосуванні протизаплідних таблеток на ранніх термінах вагітності.

Період годування груддю. Пероральні гормональні контрацептиви можуть впливати на лактацію, оскільки вони можуть знижувати кількість і змінювати склад грудного молока. Зважаючи на це, застосування КПК не рекомендується до припинення годування груддю. Невеликі кількості контрацептивних стероїдів та/або їх метаболітів можуть проникати у грудне молоко. Ці кількості можуть впливати на дитину. Якщо жінка бажає годувати груддю, необхідно запропонувати їй інші засоби контрацепції.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Дослідження впливу на здатність керувати транспортними засобами та працювати з іншими механізмами не проводилися. У жінок, які застосовували КПК, не спостерігалось ніякого впливу на здатність керувати автотранспортними засобами та управляти механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Спосіб застосування. Приймають внутрішньо в порядку, який вказано на упаковці, приблизно в один і той самий час по одній таблетці в день, запиваючи невеликою кількістю рідини.

Якщо жінка у попередньому циклі не застосовувала протизаплідний засіб, першу таблетку починають приймати в 1-й день від початку менструації і застосовують по 1 таблетці на добу впродовж 21 дня (бажано в один і той самий час доби). Початок прийому на 2-7-й дні також можливий, але впродовж першого циклу рекомендується додатково використовувати негормональний метод контрацепції (такий як презервативи або засоби, що руйнують сперматозоїди) впродовж перших 7 днів приймання таблеток.

Після закінчення 21-денного курсу застосування препарату роблять 7-денну перерву, під час якої зазвичай настає менструальноподібна кровотеча (зазвичай на 2-й або 3-й день). Прийом таблеток з наступної упаковки необхідно розпочати після 7-денної перерви, навіть якщо кровотеча не закінчилась.

Зазначений спосіб застосування препарату можна продовжувати доти, доки бажане попередження вагітності. При регулярному застосуванні препарату Леверет міні контрацептивний ефект зберігається і впродовж 7-денної перерви.

Перехід з іншого комбінованого гормонального контрацептиву (таблетки, вагінального кільця або трансдермального пластиру). Застосування препарату Леверет міні необхідно починати на наступний день після прийому останньої таблетки попереднього протизаплідного засобу (видалення вагінального кільця, трансдермального пластиру),

але не пізніше наступного дня після перерви у прийманні таблетки (таблетки плацебо, видалення вагінального кільця, трансдермального пластиру) попереднього протизаплідного засобу.

Перехід на застосування препарату Леверет міні з препарату, який містить тільки прогестаген (низькодозований пероральний контрацептив, ін'єкція, імплантат або внутрішньоматкова спіраль). Перехід з низькодозованого перорального контрацептиву може бути здійснений у будь-який день менструального циклу (з імплантату і внутрішньоматкової спіралі – у день їх видалення, з ін'єкції — у день, коли повинна бути призначена наступна ін'єкція). У цьому випадку рекомендується додатково використовувати бар'єрний метод контрацепції впродовж перших 7 днів приймання таблеток.

Після абортів у I триместрі вагітності застосування препарату слід розпочати негайно в той же день після операції. В такому випадку немає необхідності використовувати додаткові засоби контрацепції.

Після пологів або після абортів у II триместрі вагітності застосування препарату слід розпочинати з 21-28-го дня після пологів або абортів у II триместрі вагітності, оскільки існує ризик розвитку тромбоемболічних розладів впродовж післяпологового періоду. Якщо жінка починає приймати таблетки пізніше, слід додатково використовувати бар'єрні методи контрацепції впродовж перших 7 днів застосування препарату. Однак якщо статевий акт вже відбувся, то перед початком застосування комбінованого протизаплідного засобу слід виключити можливу вагітність або дочекатися першої менструації.

Лактація. Інформація щодо застосування препарату у період лактації представлена в розділі «Застосування у період вагітності або годування груддю».

Пропуск прийому таблетки

Якщо з того часу, коли повинна була бути прийнята чергова таблетка, пройшло менше 12 годин, контрацептивний захист не знижується. Жінкам слід прийняти пропущену таблетку відразу ж, як тільки вона про неї згадає, наступну таблетку слід прийняти у звичний час.

Якщо з того часу, коли повинна була бути прийнята чергова таблетка, пройшло більше 12 годин, контрацептивний захист може знизитися. У такому разі необхідно керуватися двома основними правилами:

1. Перерва в прийомі таблеток ніколи не повинна перевищувати 7 днів.
2. Для досягнення адекватного пригнічення гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи необхідний безперервний прийом таблеток впродовж 7 днів.

Відповідно до цього в повсякденному житті слід керуватися нижчезазначеними рекомендаціями.

1-й тиждень

Останню пропущену таблетку потрібно прийняти негайно після того, як жінка про це згадає, навіть якщо доведеться прийняти 2 таблетки одночасно. Далі прийом таблеток продовжується у звичайному режимі. Крім того, впродовж наступних 7 днів потрібно використовувати і бар'єрні методи контрацепції (наприклад, презерватив). Якщо впродовж попередніх 7 днів відбувся статевий акт, слід враховувати можливість настання вагітності. Чим більше прийомів таблеток пропущено і чим ближче пропуск до 7-денної перерви у застосуванні препарату, тим вищий ризик вагітності.

2-й тиждень

Останню пропущену таблетку потрібно прийняти негайно після того, як жінка про це згадає, навіть якщо вона має прийняти 2 таблетки одночасно. Далі прийом таблеток продовжується у звичайному режимі. Якщо жінка правильно приймала таблетки впродовж 7 днів перед пропуском, немає необхідності застосовувати додаткові протизаплідні засоби. В іншому випадку при пропуску більше ніж однієї таблетки рекомендується додатково використовувати бар'єрний метод контрацепції впродовж 7 днів.

3-й тиждень

Ризик критичного зниження контрацептивного захисту є неминучим через майбутню 7-денну перерву в застосуванні препарату. Однак при дотриманні схеми прийому таблеток можна уникнути зниження контрацептивного захисту. Якщо дотримуватися одного з нижчезазначених варіантів, то не виникне необхідності використовувати додаткові контрацептивні засоби за умови правильного прийому таблеток впродовж 7 днів до пропуску. В іншому випадку рекомендується дотримуватися першого із запропонованих далі варіантів і використовувати додаткові методи контрацепції протягом наступних 7 днів.

1. Останню пропущену таблетку потрібно прийняти відразу ж, як жінка про це згадала, навіть якщо необхідно прийняти 2 таблетки одночасно. Далі прийом таблеток продовжується у звичайному режимі. Таблетки з наступної упаковки пацієнтка повинна почати приймати наступного дня після прийому останньої таблетки з поточної упаковки, тобто паузи між прийомом таблеток з різних упаковок бути не повинно. Малоімовірно, що у жінки розпочнеться менструальноподібна кровотеча до закінчення прийому таблеток із другої упаковки, хоча можуть спостерігатися мажучі кров'яністі виділення або проривна кровотеча.

2. Жінці можна також порадити припинити прийом таблеток з поточної упаковки. У цьому випадку пацієнтка повинна зробити перерву в застосуванні препарату тривалістю до 7 днів, включаючи ті дні, в які вона забула прийняти таблетки, а потім почати приймати таблетки з наступної упаковки препарату.

Якщо жінка пропустила прийом таблеток і після цього у неї відсутня менструальноподібна кровотеча під час першої звичайної перерви у застосуванні препарату, слід розглянути ймовірність вагітності.

Шлунково-кишкові захворювання

При наявності блювання або діареї знижується ефективність препарату через неповне всмоктування діючих речовин.

При блюванні, яке розвинулося впродовж 3-4 годин після прийому таблетки, жінка повинна дотримуватися рекомендацій, описаних у підрозділі «Пропущені таблетки».

Якщо при діареї жінка не хоче змінювати звичний режим приймання таблеток, вона повинна прийняти по додатковій таблетці щодня з іншої упаковки стільки днів, скільки це необхідно.

Затримка або прискорення менструального циклу

Для затримки менструальної кровотечі прийом таблеток Леверет міні з нової упаковки слід почати на наступний день після закінчення поточної упаковки без паузи між ними. Тривалість затримки менструальної кровотечі залежить від кількості прийнятих таблеток з другої упаковки. Під час даного періоду може проявитися проривна кровотеча або мажучі виділення. Регулярне застосування препарату Леверет міні може бути відновлене після звичайної 7-денної перерви.

З метою прискорення настання менструальної кровотечі 7-добову перерву в застосуванні препарату скорочують на бажану кількість днів. Чим менша перерва в застосуванні препарату, тим імовірніше, що менструальноподібна кровотеча не виникне, а проривні або мажучі кровотечі з'являтимуться під час приймання таблеток з наступної упаковки. Важливо підкреслити, що перерву в застосуванні препарату продовжити не можна.

Діти.

Препарат не призначений для застосування дітям.

Передозування.

Симптоми передозування пероральними контрацептивами зареєстровані у дорослих, підлітків і дітей віком до 12 років.

Симптоми, які можуть спостерігатися при передозуванні: нудота, блювання, біль у молочних залозах, запаморочення, біль у животі, сонливість/слабкість і вагінальна кровотеча у молодих дівчат.

Ніяких антидотів не існує, лікування повинно бути симптоматичним.

Побічні реакції.

При одночасному застосуванні етинілестрадіолу та левоноргестрелу повідомлялося про побічні реакції, зазначені нижче.

Найсерйозніші побічні реакції, такі як венозна та артеріальна тромбоемболія, рак шийки матки, рак молочної залози і злоякісні пухлини печінки, описані в розділі «Особливості застосування».

Система органів	Частота виникнення побічних реакцій				
	Часті ($\geq 1/100$, <1/10)	Нечасті ($\geq 1/1000$, <1/100)	Поодинокі ($\geq 1/10000$, <1/1000)	Рідкісні (<1/10 000)	Частота невідома (не- можливо визначити за наявними даними)

Інфекційні та паразитарні захворювання	Вагініт, включаючи вагінальний кандидоз				
Доброякісні, злоякісні та неуточнені новоутворення (включаючи кісти і поліпи)				Гепато-целюлярна карцинома, доброякісні пухлини печінки (вогнищева вузликова гіперплазія, аденома печінки)	
З боку імунної системи			Підвищена чутливість, анафілактичні реакції з дуже рідкими випадками кропив'янки, ангіоедема, порушення кровообігу і тяжкі порушення дихання	Загострення системного червоного вовчака	
З боку обміну речовин та харчування		Зміни в апетиті (підвищення або зниження)	Порушення толерантності до глюкози	Загострення порфірії	
З боку психіки	Зміни настрою, включаючи депресію, зміна лібідо				
З боку нервової системи	Головний біль, підвищена збудливість, запаморо-чення	Мігрень		Загострення хореї	
З боку органів зору			Непереноси-мість контактних лінз	Неврит зорового нерва, тромбоз судин сітківки	
З боку судин		Артеріальна гіпертензія	Венозна тромбоемболія (ВТЕ), артеріальна тромбоемболія (АТЕ)	Посилення варикозної хвороби вен	
З боку шлунково-кишкового тракту	Нудота, блювання, біль у животі	Діарея, коліки у животі, здуття живота		Ішемічний коліт	Запальні захворювання кишечника (хвороба Крона, виразковий коліт)
З боку печінки і жовчовивідних шляхів			Холестатична жовтяниця	Панкреатит, конкременти у жовчному міхурі, холестази	Пошкодження клітин печінки (наприклад, гепатит, порушення функції печінки)
З боку шкіри та підшкірної клітковини	Акне	Висипання, кропив'янка, хлоазма (мелано-дермія) з ризиком персистування, гірсутизм, випадіння волосся	Вузливата еритема	Мульти-формна еритема	

З боку нирок і сечовивідних шляхів				Гемолітико-уремічний синдром	
З боку репродуктивної системи і молочних залоз	Біль, напруженість, набряк і виділення з молочних залоз, дисменорея, порушення менструального циклу, ектопія шийки матки і вагінальні виділення, аменорея				
Загальні розлади	Затримка рідини/набряки, зміна маси тіла (збільшення або зменшення)				
Дослідження		Зміна рівня ліпідів у сироватці крові, включаючи гіпертригліцери-демію		Зниження вмісту фолатів у сироватці крові	

У жінок, які застосовували КПК, були зареєстровані такі серйозні побічні реакції, які описані у розділі «Особливості застосування»:

- венозні тромбоемболічні розлади;
- артеріальні тромбоемболічні розлади;
- артеріальна гіпертензія;
- пухлини печінки;
- хвороба Крона, неспецифічний виразковий коліт, порфірія, системний червоний вовчак, герпес вагітних, хорея Сіденгама, гемолітичний уремічний синдром, холестатична жовтяниця.

Частота діагностування раку молочної залози серед жінок, які приймають КПК, дещо підвищена. Оскільки рак молочної залози у жінок віком до 40 років зустрічається зрідка, збільшення кількості випадків діагностування раку молочної залози у жінок, які застосовують нині або нещодавно застосовували КПК, є незначним щодо рівня загального ризику раку молочної залози. Взаємозв'язок із застосуванням КПК невідомий. Докладну інформацію див. у розділах «Протипоказання» та «Особливості застосування».

Екзогенні естрогени можуть індукувати або посилювати симптоми спадкового та набутого ангіоневротичного набряку.

Взаємодії

Проривні кровотечі та/або зниження контрацептивної дії може виникнути внаслідок взаємодії інших лікарських засобів (індукторів ферментів) із пероральними контрацептивами.

Постмаркетингові дані (застереження оприлюднені Центром оцінки та дослідження лікарських засобів (CDER) FDA).

П'ять досліджень, у яких порівнювали ризик виникнення раку молочної залози між тими, хто коли-небудь приймав (у даний час чи в минулому) КОК, і тими, хто ніколи не застосовував КОК, повідомили про відсутність зв'язку між будь-яким застосуванням КОК та ризиком виникнення раку молочної залози, з оцінками ефекту від 0,90-1,12.

У трьох дослідженнях порівнювали ризик виникнення раку молочної залози між тими, хто зараз приймає, тими, хто нещодавно приймав КОК (< 6 місяців з моменту останнього застосування), і тими, хто ніколи їх не приймав. В одному з цих досліджень повідомлялося про відсутність зв'язку між ризиком виникнення раку молочної залози та застосуванням КОК. Два інших дослідження виявили підвищений відносний ризик 1,19-1,33 при поточному або нещодавньому застосуванні. Обидва ці дослідження виявили підвищений ризик виникнення раку молочної залози при тривалому застосуванні на даний момент, причому відносний ризик коливається від 1,03 при менш ніж одному році застосування КОК до приблизно 1,4 при застосуванні КОК протягом більше ніж 8-10 років.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про підозрювані побічні реакції у період постмаркетингового спостереження є дуже важливими. Це дає можливість здійснювати контроль за співвідношенням користь/ризик для лікарських засобів. Медичні працівники повинні повідомляти про підозрювані побічні реакції.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Спеціальних умов зберігання не вимагає.

Препарат зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 21 таблетці у блістері, по 1, 3 або 6 блістерів у картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Лабораторіос Леон Фарма, С.А.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

С/Ла Валліна с/н, Полігоно Індастріал Наватеджера, Віллакіламбре, 24193 Леон, Іспанія.