

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ЛЕВОМІН® 30

Склад:

діючі речовини: етинілестрадіол, левоноргестрел;

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить: етинілестрадіолу 0,03 мг, левоноргестрелу 0,15 мг;

допоміжні речовини: лактози моногідрат, крохмаль кукурудзяний, мальтодекстрин, натрієва сіль гліколяту крохмалю (тип А), магнію стеарат, жовта суміш для плівкового покриття (гіпромелоза 6 cP, титану діоксид, макрогол 400, заліза оксид жовтий Е 172).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: круглі таблетки, вкриті плівковою оболонкою жовтого кольору без дефектів покриття.

Фармакотерапевтична група. Гормональні контрацептиви для системного застосування. Прогестагени та естрогени, фіксована комбінація. Левоноргестрел та етинілестрадіол.

Код АТХ G03A A07.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Контрацептивна дія комбінованих оральних контрацептивів (КОК) базується на взаємодії різних факторів, найважливішими з яких є гальмування овуляції і зміна цервікальної секреції.

Фармакокінетика.

Левоноргестрел.

Всмоктування. Після перорального застосування левоноргестрел швидко і повністю всмоктується. Пікова концентрація речовини у сироватці становить приблизно 2,3 нг/мл і досягається приблизно через 1,3 години після одноразового приймання препарату «Левомін® 30». Біодоступність становить майже 100 %.

Розподіл. Левоноргестрел зв'язується із сироватковим альбуміном і глобуліном, що

зв'язує статеві стероїди. Лише 1,1 % від загальної концентрації речовини в сироватці присутні у вигляді вільного стероїду, приблизно 65 % специфічно зв'язані з глобуліном, що зв'язує статеві стероїди, а 35 % зв'язані неспецифічно з альбуміном. Індуковане етинілестрадіолом збільшення рівня глобуліну, що зв'язує статеві стероїди, впливає на розподіл левоноргестрелу між білками сироватки, що спричиняє збільшення фракції, зв'язаної з глобуліном, що зв'язує статеві стероїди, та зниження фракції, зв'язаної з альбуміном. Уявний об'єм розподілу левоноргестрелу становить 129 л після одноразового введення.

Метаболізм. Левоноргестрел повністю метаболізується. Основними метаболітами в плазмі є некон'юговані та кон'юговані форми 3 α , 5 β -тетрагідролевоноргестрелу. Згідно з результатами досліджень *in vitro* та *in vivo*, основним ферментом в метаболізмі левоноргестрелу є CYP3A4. Швидкість виведення із сироватки становить приблизно 1,0 мл/хв/кг.

Виведення з організму. Рівень левоноргестрелу в сироватці знижується у дві фази. Розподіл у кінцевій фазі характеризується періодом напіввиведення близько 25 годин.

Левоноргестрел не екскретується в незміненій формі. Метаболіти виводяться із сечею і жовчю (з калом) у співвідношенні 1 : 1. Період напіввиведення метаболітів становить приблизно одну добу.

Стан рівноваги. Під час тривалого застосування таблеток «Левомін® 30» рівень левоноргестрелу в сироватці зростає приблизно у три рази, досягаючи стану рівноваги у другій половині курсу застосування. На фармакокінетику левоноргестрелу впливає рівень глобуліну, що зв'язує статеві стероїди, який збільшується приблизно в 1,5-1,6 раза після перорального застосування естрадіолу. Це також призводить до зменшення кліренсу та об'єму розподілу у рівноважному стані (0,7 мл/хв/кг та близько 100 л).

Етинілестрадіол.

Всмоктування. Після перорального застосування етинілестрадіол швидко і повністю всмоктується. Пікова сироваткова концентрація становить майже 50 пг/мл і досягається протягом 1-2 годин після прийому таблетки «Левомін® 30». При абсорбції та первинному проходженні через печінку етинілестрадіол значною мірою метаболізується, внаслідок чого середня пероральна біодоступність становить приблизно 45 % (індивідуальні коливання становлять від 20 до 65 %).

Розподіл. Етинілестрадіол значною мірою (приблизно 98 %), проте неспецифічно зв'язується із сироватковим альбуміном і викликає збільшення сироваткової концентрації глобуліну, що зв'язує статеві стероїди. Визначено, що уявний об'єм розподілу становить 2,8-8,6 л/кг.

Метаболізм. Етинілестрадіол зазнає пресистемної кон'югації у слизовій оболонці тонкого кишечника і у печінці. Етинілестрадіол в основному метаболізується шляхом ароматичного гідроксильовання, при цьому утворюються і багато інших гідроксильованих і метильованих метаболітів, які виявляються у вигляді вільних метаболітів, а також у вигляді кон'югованих сульфатів та глюкуронідів у сироватці. Метаболічний кліренс становить приблизно 2,3-7 мл/хв/кг.

Виведення з організму. Рівень етинілестрадіолу в сироватці знижується двофазно з періодами напіввиведення приблизно 1 годину і 10-20 годин відповідно.

Етинілестрадіол не виводиться з організму у незмінену вигляді, метаболіти етинілестрадіолу виводяться із сечею і жовчю у співвідношенні 4 : 6. Період напіввиведення метаболітів становить приблизно одну добу.

Стан рівноваги. Концентрація етинілестрадіолу в сироватці при тривалому застосуванні таблеток «Левомін® 30» збільшується двофазно. Через варіабельний час напіввиведення із сироватки у кінцевій фазі при щоденному прийомі рівноважна концентрація етинілестрадіолу у сироватці досягається приблизно через тиждень.

Клінічні характеристики.

Показання.

Оральна контрацепція.

Приймаючи рішення про призначення лікарського засобу «Левомін® 30», слід брати до уваги існуючі фактори ризику у кожної окремої пацієнтки, зокрема ризик венозної тромбоемболії (ВТЕ), і наскільки ризик ВТЕ при застосуванні лікарського засобу «Левомін® 30» порівнюється з ризиком при застосуванні інших комбінованих гормональних контрацептивних засобів (КГК) (див. розділи «Протипоказання» і «Особливості застосування»).

Протипоказання.

Комбіновані оральні контрацептиви (КОК) не слід застосовувати за наявності хоча б одного зі станів або захворювань, зазначених нижче. Якщо будь-який із цих станів або захворювань виникає вперше під час застосування КГК, прийом препарату слід негайно припинити.

Венозна тромбоемболія (ВТЕ).

- Венозна тромбоемболія нині (включаючи застосування антикоагулянтної терапії) або в анамнезі (наприклад, тромбоз глибоких вен, емболія легеневої артерії).
- Спадкова або набута схильність до венозного тромбозу, що проявляється резистентністю до активованого протейну С, включаючи фактор V Ляйдена, дефіцитом антитромбіну III, дефіцитом протейну С, дефіцитом протейну S.
- Обширне оперативне втручання з тривалою іммобілізацією (див. розділ «Особливості застосування»).
- Високий ризик венозної тромбоемболії через наявність кількох факторів ризику (див. розділ «Особливості застосування»).

Артеріальна тромбоемболія (АТЕ).

- Артеріальна тромбоемболія нині або в анамнезі (наприклад, інфаркт міокарда), продромальні симптоми тромбозу (наприклад, стенокардія).
- Цереброваскулярні розлади нині або в анамнезі, продромальні симптоми (наприклад, транзиторний напад ішемії).
- Спадкова або набута схильність до артеріального тромбозу, що проявляється гіпергомоцистеїнемією та наявністю антифосфоліпідних антитіл (антикардіоліпінові

антитіла, вовчаковий антикоагулянт).

- Мігрень з вогнищевими неврологічними симптомами в анамнезі.
- Наявність тяжких або кількох факторів ризику артеріального тромбозу (див. розділ «Особливості застосування»):

- цукровий діабет із судинними симптомами;

- тяжка гіпертензія;

- тяжка дисліпопротеїнемія.

- Тяжкі захворювання печінки, в тому числі в анамнезі, — поки показники функції печінки не повернуться в межі норми.
- Наявність нині або в анамнезі пухлин печінки (доброякісних або злоякісних).

• Рак молочної залози, в тому числі в анамнезі, який може бути гормоночутливим (див. розділ «Особливості застосування», підрозділ «Пухлини»)

- Вагінальна кровотеча нез'ясованої етіології.
- Аменорея нез'ясованої етіології.
- Підвищена чутливість до діючих речовин (левоноргестрел, етинілестрадіол) або до будь-якого іншого компонента лікарського засобу.
- Одночасне застосування з лікарськими засобами, що містять омбітасвір/паритапревір/ритонавір та дасабувір, з 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.

Увага: слід вивчити інструкції для застосування супутніх лікарських засобів з метою виявлення потенційних взаємодій.

Вплив інших лікарських засобів на «Левомін® 30».

Взаємодії можуть відбуватися з лікарськими засобами, які індукують мікосомальні ферменти. Це може призводити до збільшення кліренсу статевих гормонів, втрати ефективності контрацептиву та/або проривних кровотеч.

Тактика

Індукція ферментів може спостерігатися через декілька днів застосування. Максимальна індукція ферментів зазвичай спостерігається упродовж декількох тижнів. Після припинення терапії індукція ферментів може тривати приблизно 4 тижні.

Короткострокове застосування. При лікуванні будь-яким із таких препаратів жінка повинна тимчасово використовувати бар'єрний метод додатково до прийому КОК або обрати інший метод контрацепції. При лікуванні препаратами, які індукують мікосомальні ферменти, бар'єрний метод слід використовувати протягом всього періоду лікування відповідним препаратом і ще протягом 28 днів після припинення його прийому. Якщо застосування такого лікарського засобу триває, а таблетки у блістерній упаковці КОК закінчилися, застосування таблеток з наступного блістера КОК слід розпочати відразу, без звичайного інтервалу без

прийому таблеток.

Довгострокове застосування. Жінкам, що впродовж тривалого часу застосовують діючі речовини, які індукують печінкові ферменти, рекомендують обрати інший надійний негормональний метод контрацепції.

У наукових публікаціях повідомлялось про такі види взаємодії:

Препарати, що збільшують кліренс КОК (зниження ефективності КОК через індукцію ферментів), наприклад: фенітоїн, бозентан, барбітурати, примідон, карбамазепін, рифампіцин та препарати для лікування ВІЛ – ритонавір, невірапін та ефавіренц, а також, імовірно, оксикарбазепін, топірамат, фельбамат, гризеофульвін та засоби, що містять рослинний препарат звіробій (*hypericum perforatum*).

Препарати з різним ефектом на кліренс КОК.

При одночасному застосуванні з КОК багато комбінацій інгібіторів ВІЛ-протеази та нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази, зокрема комбінацій з інгібіторами вірусу гепатиту С (ВГС), можуть підвищувати або знижувати концентрації естрогену або прогестинів у плазмі. Сукупний ефект цих змін у деяких випадках може бути релевантним.

Тому слід вивчити інструкції для застосування супутніх лікарських засобів для лікування ВІЛ/ВГС з метою виявлення потенційної взаємодії та вироблення необхідних рекомендацій. При будь-яких сумнівах жінка, що застосовує інгібітори протеази або нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази, повинна використовувати додатковий бар'єрний контрацептивний метод.

Препарати, що збільшують кліренс КОК (інгібітори ферментів).

Клінічна релевантність потенційної взаємодії з інгібіторами ферментів залишається невідомою. Одночасне застосування потужних інгібіторів СYP3A4 може підвищувати концентрації естрогену або прогестину, або обох цих речовин у плазмі.

При застосуванні еторикоксибу в дозі 60-120 мг на добу концентрація етинілестрадіолу в плазмі підвищується в 1,4 або 1,6 раза, якщо його приймати одночасно з КОК, що містить 35 мкг етинілестрадіолу.

Вплив КОК на інші лікарські засоби.

Тролеандоміцин може підвищити ризик внутрішньопечінкового холестазу при одночасному застосуванні з КОК.

КОК можуть впливати на метаболізм інших лікарських засобів. При одночасному застосуванні оральних контрацептивів спостерігали підвищену концентрацію циклоспорину в плазмі крові. КОК можуть індукувати метаболізм ламотриджину і, таким чином, призводити до зниження рівня ламотриджину у плазмі нижче терапевтичного діапазону.

Клінічні дані дозволяють припустити, що етинілестрадіол пригнічує кліренс субстратів СYP1A2, що призводить до незначного (наприклад, теофілін) або помірного (наприклад, тизанідін) підвищення їхніх концентрацій у плазмі.

In vitro етинілестрадіол є оборотним інгібітором СYP2C19, СYP1A1 та СYP1A2, а також необоротним інгібітором СYP3A4/5, СYP2C8 та СYP2J2. Клінічні дані свідчать про те, що

етинілестрадіол не підвищує або незначно підвищує плазмові концентрації субстратів CYP3A4 (наприклад, мідазоламу), тоді як етинілестрадіол пригнічує кліренс субстратів субстратів CYP1A2, що спричиняє слабе (наприклад, теофілін) або помірне (наприклад, тизанідин) підвищення їх плазмових концентрацій.

Фармакодинамічна взаємодія

Під час клінічних випробувань у пацієнтів, які лікувалися від інфекцій гепатиту С (ВГС) за допомогою лікарських засобів, що містять омбітасвір/паритапревір/ритонавір та дазабувір з або без рибавіріну, значно підвищився рівень трансаміназ (АЛТ), що перевищував верхню межу норми (ВМН) у 5 разів частіше у жінок, які використовували препарати, що містять етинілестрадіол, такі як комбіновані гормональні контрацептиви (КГК). Крім того, підвищення рівня АЛТ також спостерігалось при застосуванні протівірусних лікарських засобів, що містять глекапревір/пібрентасвір або софосбувір/велпатасвір/воксілапревір, у жінок, які застосовували лікарські засоби, що містять етинілестрадіол, такі як КГК (див. розділи «Протипоказання»).

Отже, пацієнтки, що застосовують «Левомін® 30», повинні перейти на альтернативний метод контрацепції (наприклад, засоби із вмістом лише прогестагену або негормональні методи) перед початком такої комбінованої терапії. Прийом лікарського засобу «Левомін® 30» можна знову почати через 2 тижні після завершення лікування цими схемами комбінованих лікарських засобів.

Інші форми взаємодії.

Лабораторні дослідження.

Приймання контрацептивних стероїдів може впливати на результати окремих лабораторних тестів, включаючи біохімічні показники функції печінки, щитовидної залози, надниркових залоз і нирок, а також рівні (транспортних) білків плазми (наприклад глобуліну, що зв'язує кортикостероїди, і фракції ліпідів/ліпопротеїнів), показники вуглеводного обміну і параметри згортання та фібринолізу крові. Зміни зазвичай відбуваються у межах лабораторних норм.

Фармакодинамічні взаємодії.

Одночасне застосування з лікарськими засобами, що містять омбітасвір / паритапревір / ритонавір, дасабувір, з рибавірином або без, глекапревір/пібрентасвір та софосбувір/велпатасвір/воксілапревір, збільшує ризик підвищення рівня аланінамінотрансферази (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»). Тому пацієнти, що застосовують «Левомін® 30», повинні перейти на альтернативний метод контрацепції (наприклад, лише прогестагенезатримуючу контрацепцію або негормональні методи), перш ніж розпочати терапію за цими схемами. Застосування препарату «Левомін® 30» можна відновити через 2 тижні після закінчення лікування цими схемами.

Особливості застосування.

Застереження.

За наявності будь-яких захворювань / факторів ризику, наведених нижче, слід індивідуально зважити користь та можливий ризик при застосуванні КОК перед початком їх прийому. У разі погіршення стану або появи будь-якого із цих факторів ризику потрібно звернутися до лікаря для вирішення питання про доцільність припинення застосування препарату.

Ризик виникнення ВТЕ.

Застосування комбінованих гормональних контрацептивів несе підвищений ризик розвитку венозної тромбоемболії (ВТЕ). **Рішення про застосування препарату «Левомін® 30» слід приймати тільки після обговорення з жінкою, під час якого необхідно забезпечити, щоб вона зрозуміла таке:**

- **ризик виникнення ВТЕ при застосуванні препарату «Левомін® 30»;**
- **як впливають наявні індивідуальні фактори ризику жінки;**
- **підвищений ризик виникнення ВТЕ є найвищим протягом першого року застосування комбінованого протизаплідного засобу.**

Існують докази того, що ризик збільшується, якщо застосування КГК відновлюється після паузи 4 тижні або більше.

У жінок, які не застосовують КГК і не є вагітними, частота венозної тромбоемболії (ВТЕ) становить 2 на 100 000 жінок на рік. Проте у будь-якої окремої жінки ризик може бути набагато вищим, залежно від її основних факторів ризику.

Частота венозної тромбоемболії (ВТЕ) у жінок, які застосовують гормональні контрацептиви, що містять левоноргестрел, становить близько 61 випадку на 100 000 жінок на рік.

Частота венозної тромбоемболії (ВТЕ) при застосуванні КОК із низьким вмістом естрогенів є меншою, ніж ризик виникнення ВТЕ під час вагітності або в післяпологовий період.

ВТЕ призводить до летального результату в 1-2 % випадків.

Кількість випадків ВТЕ на 10 000 жінок за рік

Надзвичайно рідко повідомлялося про виникнення тромбозу в інших кровоносних судинах, наприклад артеріях і венах печінки, нирок, мезентеріальних судинах, судинах сітківки у жінок, які застосовували гормональні контрацептиви.

Фактори, що підвищують ризик виникнення ВТЕ у жінок, які застосовують КОК.

Ризик виникнення ВТЕ у жінок, які застосовують КГК, істотно збільшується, якщо наявні додаткові фактори ризику (див. таблицю нижче). «Левомін® 30» протипоказаний, якщо жінка має множинні фактори ризику, які створюють для неї високий ризик венозного тромбозу (див. розділ «Протипоказання»). Якщо у жінки існує більш ніж один фактор ризику, можливо, що зростання ризику буде більше, ніж сума окремих факторів — у цьому випадку слід розглянути загальний ризик ВТЕ. Якщо співвідношення користі/ризиків вважається негативним, КОК призначати не слід (див. розділ «Протипоказання»).

Таблиця. Фактори ризику виникнення ВТЕ

Фактори ризику	Коментарі
Ожиріння (індекс маси тіла більше 30 кг/м ²).	Ризик значно збільшується при збільшенні індексу маси тіла. Особливо значний при наявності інших факторів ризику.
Гривала іммобілізація, обширні хірургічні втручання, будь-які хірургічні операції на нижніх кінцівках, значні травми. Примітка: тимчасова іммобілізація, у тому числі повітряний переліт більше 4 годин, також може бути фактором ризику ВТЕ, особливо для жінок з іншими факторами ризику.	У цих випадках рекомендується припинити застосування таблеток (при планових операціях — щонайменше за чотири тижні до проведення) і не починати їх приймати знову раніше як через два тижні після повного відновлення рухливості. Для уникання небажаної вагітності слід використовувати інший метод контрацепції. Слід розглянути доцільність застосування антитромботичної терапії, якщо застосування препарату не було призупинено заздалегідь.
Ускладнений сімейний анамнез (наприклад випадки венозної тромбоемболії у братів чи сестер або батьків у відносно молодому віці, наприклад до 50 років).	Якщо існує або підозрюється спадкова схильність, рекомендується звернутися за консультацією до лікаря перед початком застосування будь-якого КГК.
Інші захворювання, пов'язані з ВТЕ.	Рак, системний червоний вовчак, гемолітико-уремічний синдром, хронічні запальні захворювання кишечника (хвороба Крона або виразковий коліт) та серпоподібноклітинна анемія.
Вік понад 35 років.	–

Немає єдиної думки щодо можливої ролі варикозних вен і поверхневого тромбофлебиту у розвитку венозної тромбоемболії.

Необхідно враховувати підвищений ризик тромбоемболії під час вагітності та 6-тижневого післяпологового періоду (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Симптоми ВТЕ (тромбоз глибоких вен і емболія легеневої артерії). У випадку появи симптомів жінці рекомендується невідкладно звернутися до лікаря та інформувати медичних працівників, що вона приймає КГК.

Виникнення одного чи кількох цих симптомів може бути причиною для негайного припинення застосування лікарського засобу «Левомін® 30».

Симптомами тромбозу глибоких вен можуть бути:

- незвичайний однобічний набряк нижньої кінцівки та/або вени нижньої кінцівки;
- біль у нозі, яка може відчуватись лише під час стояння чи ходьби;
- підвищення температури ураженої ноги; почервоніння або збліднення шкіри ноги.

Симптомами емболії легеневої артерії можуть бути:

- раптове настання незрозумілої задишки або швидкого дихання;
- раптовий кашель, можливо з кровохарканням;

- різкий біль у грудях;
- запаморочення;
- швидке або нерегулярне серцебиття.

Деякі з цих симптомів (наприклад, задишка, кашель) не є специфічними і можуть неправильно трактуватися як більш поширені та менш тяжкі явища (наприклад, інфекції дихальних шляхів).

Інші ознаки оклюзії судин можуть включати раптовий біль або набряк, а також слабе посиніння кінцівок.

Якщо оклюзія судин відбувається в оці, симптоми можуть варіюватися від безболісної нечіткості зору до повної втрати зору. У деяких випадках втрата зору може статися дуже раптово.

Ризик виникнення артеріальної тромбоемболії (АТЕ).

Дані епідеміологічних досліджень також пов'язують застосування КГК із підвищенням ризику виникнення інфаркту міокарда, транзиторної ішемічної атаки та інсульту. Артеріальна тромбоемболія може мати фатальні наслідки.

Фактори, що підвищують ризик виникнення артеріальної тромбоемболії (АТЕ) у жінок, які застосовують КОК.

Ризик виникнення АТЕ у жінок, які застосовують КГК, істотно збільшується, якщо наявні додаткові фактори ризику (див. таблицю нижче). Наявність одного серйозного фактора ризику або кількох факторів ризику захворювання артерій чи вен може бути протипоказанням (див. розділ «Протипоказання»). Якщо співвідношення ризику і користі є несприятливим, не слід застосовувати КГК (див. розділ «Протипоказання»).

Таблиця. Фактори ризику виникнення АТЕ

Фактори ризику	Коментарі
Вік понад 35 років.	–
Куріння.	Жінкам наполегливо радять не курити, якщо вони бажають приймати КГК. Жінкам віком понад 35 років, які продовжують палити, наполегливо радять застосовувати інший метод контрацепції.
Гіпертензія.	
Ожиріння (індекс маси тіла більше 30 кг/м ²).	Ризик значно збільшується при збільшенні індексу маси тіла. Особливо значний при наявності інших факторів ризику.
Ускладнений сімейний анамнез (будь-які випадки артеріальної тромбоемболії у братів чи сестер або батьків у відносно молодому віці, наприклад до 50 років).	Якщо існує або підозрюється спадкова схильність, рекомендується звернутися за консультацією до лікаря перед початком застосування будь-якого КГК.
Мігрень.	Підвищення частоти або тяжкості мігрені під час застосування КГК (що може передувати цереброваскулярним порушенням) може бути причиною негайного припинення застосування КГК.

Інші захворювання, пов'язані з АТЕ.	Цукровий діабет, гіпергомоцистеїнемія, порок серця та фібриляція передсердь, дисліпопротеїнемія та системний червоний вовчак.
-------------------------------------	---

Симптоми АТЕ.

У випадку появи симптомів жінці рекомендується невідкладно звернутися до лікаря та інформувати медичних працівників, що вона приймає КГК.

У разі порушення мозкового кровообігу можуть виникнути такі симптоми:

- раптове оніміння або дуже виражена слабкість обличчя, руки або ноги, особливо з одного боку або однієї частини тіла;
- раптове порушення моторики, запаморочення, втрата балансу або порушення координації;
- раптове порушення мовлення або афазія;
- раптова часткова або повна втрата зору;
- раптовий, сильний або тривалий головний біль без причини;
- втрата свідомості із судомами або без них.

Симптоми, які свідчать про транзиторну ішемічну атаку.

У разі інфаркту міокарда можуть виникнути такі симптоми:

- біль, дискомфорт, тиск, важкість, відчуття важкості або розпирання в грудях, руках або нижче грудини;
- дискомфорт, що поширюється на спину, щелепу, горло, руку, шлунок;
- відчуття важкості, порушення травлення або задуха;
- пітливість, нудота, блювання або запаморочення;
- крайня слабкість, тривога або задишка;
- швидке або нерегулярне серцебиття.

Пухлини.

Результати деяких епідеміологічних досліджень вказують на підвищення ризику розвитку раку шийки матки при тривалому застосуванні КОК, 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 (ВПЛ).

Рак молочної залози

Левоноргестрел/етинілестрадіол протипоказаний жінкам з раком молочної залози, в тому числі в анамнезі, оскільки рак молочної залози може бути гормонально чутливим (див. розділ

«Протипоказання»).

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

Метааналіз 54 епідеміологічних досліджень вказує на незначне підвищення відносного ризику ($BP = 1,24$) розвитку раку молочної залози у жінок, які застосовують КОК. Цей підвищений ризик поступово нівелюється протягом 10 років після закінчення приймання КОК. Оскільки рак молочної залози у жінок віком до 40 років зустрічається рідко, збільшення частоти діагностики раку молочної залози у жінок, що застосовують або нещодавно застосовували КОК, є незначним щодо загального ризику раку молочної залози.

У поодиноких випадках у жінок, які застосовують КОК, спостерігалися доброякісні, а ще рідше — злоякісні пухлини печінки. В окремих випадках ці пухлини призводили до небезпечної для життя внутрішньочеревної кровотечі. У разі виникнення у жінок, які приймають КОК, скарг на сильний біль в епігастральній ділянці, при збільшенні печінки або ознаках внутрішньочеревної кровотечі при диференційній діагностиці необхідно розглядати наявність пухлини печінки.

Інші стани.

Жінки з гіпертригліцеридемією або з таким порушенням у сімейному анамнезі належать до групи ризику розвитку панкреатиту при застосуванні КОК.

Хоча повідомлялося про незначне підвищення артеріального тиску у багатьох жінок, що приймають будь-який КОК, повідомлення про клінічно значуще підвищення артеріального тиску були поодинокими. Тільки у рідкісних випадках виправданою є відміна застосування КОК. Системний взаємозв'язок між застосуванням КОК і гіпертензією з клінічними проявами не встановлений. Якщо під час прийому КОК у жінки з гіпертензією в анамнезі виникає тривала клінічно виражена гіпертензія або ж значні підвищення артеріального тиску не піддаються адекватно гіпотензивній терапії, КОК слід відмінити. Якщо це доцільно, застосування КОК може бути відновлено після досягнення нормотонії за допомогою антигіпертензивної терапії.

Повідомлялося про виникнення або загострення зазначених нижче захворювань під час вагітності та при застосуванні КОК, але їх зв'язок із застосуванням КОК не є остаточно з'ясованим: жовтяниця та/або свербіж, пов'язаний з холестазом; утворення каменів у жовчному міхурі; порфірія; системний червоний вовчак; гемолітико-уремічний синдром; хорея Сиденгама; герпес вагітних; втрата слуху, пов'язана з отосклерозом, депресивний настрій.

Екзогенні естрогени можуть викликати або посилити симптоми спадкового або набутого ангіоневротичного набряку.

При гострих або хронічних порушеннях функції печінки може виникнути необхідність припинити застосування КОК доти, доки показники функції печінки не повернуться до норми. При рецидиві холестатичної жовтяниці та/або свербіжу, пов'язаного із холестазом, що вперше виникли під час вагітності або попереднього застосування статевих гормонів, приймання КОК слід припинити.

Хоча КОК можуть впливати на периферичну інсулінорезистентність і толерантність до глюкози, немає даних щодо потреби змінювати терапевтичний режим у жінок з діабетом, які приймають низькодозовані КОК. Проте жінки, які страждають на цукровий діабет, повинні бути під ретельним наглядом, особливо на ранніх стадіях прийому КОК.

Повідомляють про випадки погіршення ендогенної депресії, епілепсії, хвороби Крона та виразкового коліту під час застосування КОК.

Іноді може виникати хлоазма, особливо у жінок з хлоазмою вагітних в анамнезі. Жінки, схильні до виникнення хлоазми, повинні уникати дії прямих сонячних променів або ультрафіолетового опромінювання під час приймання КОК.

Погіршення настрою та депресія — добре відомі побічні реакції під час застосування гормональних контрацептивів (див. розділ «Побічні реакції»). Депресія може бути серйозною, і це відомий фактор ризику суїцидальної поведінки та суїциду. Жінки повинні звернутися до лікаря у випадку змін настрою і депресивних симптомів, в тому числі невдовзі після початку лікування.

Медичне обстеження/консультації.

Перед початком чи відновленням застосування лікарського засобу «Левомін® 30» необхідно ретельно вивчити анамнез пацієнтки, включаючи сімейний, а також виключити вагітність. Слід також виміряти артеріальний тиск і провести фізикальне 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. Важливо звернути увагу жінки на інформацію про венозний і артеріальний тромбоз, зокрема ризик при застосуванні лікарського засобу «Левомін® 30» порівняно з іншими КГК, симптоми ВТЕ і АТЕ, відомі фактори ризику і дії у випадку підозри на тромбоз. Частота і характер обстежень повинні ґрунтуватися на чинних нормах медичної практики з урахуванням індивідуальних особливостей кожної жінки. Слід попередити, що оральні контрацептиви не захищають від ВІЛ-інфекції (СНІДу) та інших захворювань, що передаються статевим шляхом.

Зниження ефективності.

Ефективність КОК може знижуватися, наприклад, у разі пропуску прийому таблеток, блювання, діареї або одночасного прийому інших лікарських засобів.

Зниження контролю за циклом.

При прийомі всіх КОК можуть спостерігатися міжменструальні кровотечі (невеликі кров'яністі виділення або проривні кровотечі), особливо протягом перших місяців застосування препарату. Враховуючи це, обстеження при появі будь-яких нерегулярних кровотеч слід проводити тільки після періоду адаптації організму до препарату, що становить приблизно три цикли.

Міжменструальні кровотечі (невеликі кров'яністі виділення або проривна кровотеча) спостерігаються у більш ніж 50 % жінок, які використовують оральні контрацептиви, що містять етинілестрадіол/левоноргестрел, протягом перших шести циклів.

Якщо нерегулярні кровотечі продовжуються або виникають після декількох нормальних циклів,

необхідно розглянути питання про негормональні причини і провести відповідні діагностичні заходи для виключення злоякісних новоутворень або вагітності. Вони можуть включати кюретаж.

У деяких жінок може не настати менструальна кровотеча під час перерви в прийомі КОК. Якщо КОК приймали згідно із вказівками розділу «Спосіб застосування та дози», то вагітність малоймовірна. Проте, якщо застосування контрацептиву здійснювалося нерегулярно або якщо менструальна кровотеча відсутня протягом двох циклів перед продовженням застосування КОК, необхідно виключити вагітність.

«Левомін® 30» містить 54,72 мг лактози. Пацієнткам із рідкісними спадковими порушеннями, пов'язаними з непереносимістю галактози, недостатністю лактази або порушенням всмоктування глюкози-галактози, не слід застосовувати цей лікарський засіб.

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль (23 мг) натрію на таблетку, тобто практично вільний від натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Лікарський засіб «Левомін® 30» протипоказаний для застосування під час вагітності.

У разі настання вагітності під час застосування препарату «Левомін® 30» його прийом необхідно негайно припинити.

Однак результати епідеміологічних досліджень не вказують на підвищення ризику появи вроджених вад у дітей, народжених від жінок, що приймали оральні контрацептиви до вагітності, так само як і на існування тератогенної дії при ненавмисному прийомі оральних контрацептивів на ранніх термінах вагітності.

Слід брати до уваги підвищений ризик ВТЕ під час періоду після пологів при поновленні прийому лікарського засобу «Левомін® 30» (див. розділи «Спосіб застосування та дози» і «Особливості застосування»).

Годування груддю

Контрацептивні таблетки можуть впливати на лактацію, оскільки під їхнім впливом може зменшуватися кількість грудного молока, а також змінюватися його склад. Зважаючи на це, комбіновані оральні контрацептиви не рекомендується приймати матерям-годувальницям до моменту відлучення дитини від грудей. Невеликі кількості контрацептивних стероїдів та/або їх метаболітів можуть проникати в грудне молоко. Ці кількості можуть мати вплив на дитину.

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

Не виявлено жодних негативних ефектів комбінованих оральних контрацептивів на здатність керувати автомобілем або іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Спосіб застосування.

Для перорального застосування.

Як застосовувати таблетки «Левомін® 30».

Таблетки слід приймати перорально щоденно згідно з порядком, зазначеним на блістері, приблизно в один і той самий час, запиваючи за необхідності невеликою кількістю рідини. Препарат приймають по 1 таблетці на добу протягом 21 дня поспіль. Прийом таблеток з кожної наступної упаковки слід розпочинати після 7-денної перерви в прийомі таблеток, під час якої зазвичай настає кровотеча відміни. Як правило, вона починається на 2–3-й день після приймання останньої таблетки і може не закінчитися до початку приймання таблетки з наступної упаковки.

Як почати застосування препарату «Левомін® 30».

· *Гормональні контрацептиви у попередній період (минулий місяць) не застосовувалися.*

Прийом таблеток слід розпочинати у 1 день природного циклу, тобто у перший день менструальної кровотечі. Можна почати прийом також з 2–5 дня, проте в цьому випадку необхідно використовувати додатковий метод контрацепції (наприклад бар'єрний) протягом перших 7 днів приймання препарату.

· *Перехід з іншого комбінованого орального контрацептиву (КОК, вагінального кільця, трансдермального пластиру).*

Прийом препарату «Левомін® 30» бажано розпочати на наступний день після прийому останньої активної таблетки попереднього КОК (або після видалення вагінального кільця чи трансдермального пластиру), проте не пізніше наступного дня після звичної перерви у прийманні таблеток (періоду без вагінального кільця чи трансдермального пластиру) або після прийому таблетки плацебо попереднього гормонального контрацептиву.

· *Перехід з методу, що базується на застосуванні лише прогестагену («міні-пілі», ін'єкції, імплантати) або внутрішньоматкової системи (ВМС).*

Можна розпочати прийом препарату «Левомін® 30» у будь-який день після припинення прийому «міні-пілі» (у випадку імплантату або ВМС — у день їхнього видалення, у випадку ін'єкції — замість наступної ін'єкції), проте у всіх випадках рекомендується додатково використовувати бар'єрний метод контрацепції протягом перших 7 днів прийому препарату.

· *Після абортів в першому триместрі вагітності.*

Можна починати прийом препарату одразу ж. У такому випадку немає необхідності застосовувати додаткові засоби контрацепції.

· *Після пологів або абортів в другому триместрі.*

У разі годування груддю див. розділ «Застосування у період вагітності або годування

груддю».

Рекомендується розпочинати прийом препарату з 21–28 дня після пологів або аборт у другому триместрі вагітності. Якщо прийом таблеток починають пізніше, рекомендується додатково використовувати бар'єрний метод контрацепції протягом перших 7 днів прийому таблеток. Проте якщо статевий акт уже відбувся, то перед початком застосування КОК слід виключити можливу вагітність або дочекатися настання першої менструації.

Пропуск прийому таблетки.

«Левомін® 30» містить дуже низьку дозу гормонів, і, як наслідок, у разі пропуску прийому таблетки межі контрацептивної ефективності є невеликими.

Якщо запізнення в прийомі таблеток не перевищує 12 годин, протизаплідна дія лікарського засобу не знижується. Пропущену таблетку потрібно прийняти якомога швидше, а наступну таблетку слід прийняти в звичний час.

Якщо запізнення з прийомом таблетки перевищує 12 годин, контрацептивний захист може знизитися. У такому разі слід враховувати два основні правила:

1. Перерва у прийманні таблеток ніколи не може перевищувати 7 днів.
2. Адекватне пригнічення системи гіпоталамус – гіпофіз – яєчники досягається безперервним прийманням таблеток протягом 7 днів.

Відповідно до вищевикладеного у повсякденному житті слід керуватися нижчезазначеними рекомендаціями:

1-й тиждень.

Слід прийняти останню не прийняту таблетку якомога швидше, навіть якщо доведеться прийняти дві таблетки одночасно. Після цього продовжують приймати таблетки у звичний час. Крім того, протягом наступних 7 днів слід використовувати бар'єрний метод контрацепції, наприклад презерватив. Якщо у попередні 7 днів відбувся статевий акт, слід враховувати можливість настання вагітності. Чим більше таблеток не прийнято і чим ближчий період перерви в прийомі таблеток, тим більший ризик настання вагітності.

2-й тиждень.

Жінка повинна прийняти останню не прийняту таблетку якомога швидше, навіть якщо доведеться прийняти дві таблетки одночасно. Після цього продовжують приймати таблетки у звичний час. За умови правильного застосування таблеток протягом 7 днів перед пропуском немає необхідності використовувати додаткові протизаплідні засоби. В іншому разі або у разі пропуску прийому більш як однієї таблетки рекомендується додатково використовувати бар'єрний метод контрацепції протягом 7 днів.

3-й тиждень.

Ризик зниження надійності зростає при наближенні 7-денної перерви у прийомі таблеток. Однак за дотримання схеми застосування таблеток можна уникнути зниження контрацептивного захисту. Якщо дотримуватися однієї з нижченаведених рекомендацій, то не виникне необхідності у використанні додаткових контрацептивних засобів за умови правильного приймання таблеток протягом 7 днів до пропуску. В іншому випадку

рекомендується дотримуватися першої з нижченаведених рекомендацій і використовувати додаткові запобіжні методи протягом наступних 7 днів.

1. Жінка повинна прийняти останню не прийняту таблетку якомога швидше, навіть якщо доведеться прийняти дві таблетки одночасно. Після цього продовжують приймати таблетки у звичний час. Таблетки з наступної упаковки слід почати приймати одразу ж після закінчення попередньої, тобто не повинно бути перерви. Малоімовірно, що у жінки почнеться менструальноподібна кровотеча до закінчення застосування таблеток із другої упаковки, хоча під час приймання таблеток може спостерігатися кровомазання або проривна кровотеча.

2. Можна також припинити приймати таблетки з поточної упаковки. В такому разі перерва у застосуванні лікарського засобу повинна становити до 7 днів, включаючи дні пропуску таблеток; приймання таблеток слід почати з наступної упаковки.

Якщо після пропуску в застосуванні таблеток відсутня очікувана менструація протягом першої нормальної перерви в прийманні препарату, то ймовірна вагітність.

Рекомендації на випадок розладів з боку травного тракту.

У випадку тяжких розладів з боку травного тракту можливе неповне всмоктування діючої речовини; у такому разі слід застосовувати додаткові засоби контрацепції.

Якщо блювання чи тяжка діарея почалися упродовж 3–4 годин після прийому таблетки, жінка повинна дотримуватись інструкцій, як у випадку пропуску прийому таблеток. Якщо жінка не бажає змінити звичний режим застосування таблеток, їй слід прийняти додаткову таблетку(-и) з іншої упаковки.

Як змінити час настання менструації або як затримати менструацію.

Щоб затримати менструацію, слід продовжувати приймати таблетки препарату з нової упаковки і не робити перерви у застосуванні препарату. Якщо є бажання, термін приймання можна продовжити аж до закінчення таблеток із другої упаковки. При цьому може спостерігатися проривна кровотеча або кровомазання. Звичайне застосування лікарського засобу «Левомін® 30» відновлюють після 7-денної перерви у прийманні таблеток.

Якщо жінка бажає змістити час настання менструації на інший день тижня, рекомендується скоротити перерву в застосуванні таблеток на стільки днів, на скільки бажано. Чим коротшою буде перерва, тим частіше спостерігається відсутність менструальноподібної кровотечі та проривна кровотеча або кровомазання протягом приймання таблеток із другої упаковки (як і у разі затримки настання менструації).

Діти.

Лікарський засіб не призначений для застосування дітям. Призначається лікарем тільки після встановлення сталого менструального циклу.

Передозування.

Немає жодних повідомлень про серйозні побічні явища від передозування лікарського засобу. До симптомів, які спричиняє передозування, належать нудота, блювання, а в молодих дівчат —

незначні кровотечі з піхви.

Лікування. Жодних антидотів не існує, лікування — симптоматичне.

Побічні реакції.

Серед найбільш поширених побічних реакцій при застосуванні етинілестрадіолу/левоноргестрелу — головний біль (зокрема мігрень), кров'янисті виділення, міжменструальні кровотечі.

До інших побічних реакцій, про які повідомлялося при застосуванні комбінованих оральних контрацептивів, включаючи «Левомін® 30», належать:

Система органів	Часті ($> 1/100$ — $< 1/10$)	Нечасті ($> 1/1000$ — $< 1/100$)	Рідкі ($< 1/1000$)	Частота невідома (неможливо оцінити з наявних даних)
Порушення зору	–	–	Непереносимість контактних лінз	
Шлунково-кишкові порушення	Нудота, біль в черевній порожнині	Блювання, проноси		
Порушення з боку імунної системи			Гіперчутливість	Загострення симптомів спадкового та набутого ангіоневротичного набряку
Порушення з боку обміну речовин та живлення		Затримка рідини		
Порушення з боку нервової системи	Головний біль	Мігрень		
Порушення психіки	Пригнічений настрій, коливання настрою	Зниження лібідо	Збільшення лібідо	
Порушення з боку репродуктивних органів та молочних залоз	Набухання та болючість молочних залоз	Набухання молочних залоз	Виділення з молочних залоз, вагінальні виділення	
Порушення з боку шкіри та підшкірних тканин	Вугровий висип	Висип, кропив'янка	Вузлувата еритема, поліморфна еритема	
Порушення з боку судин			Венозна тромбоемболія (ВТЕ), артеріальна тромбоемболія (АТЕ)	

Дослідження	Збільшення ваги		Зменшення ваги	
-------------	-----------------	--	----------------	--

Про підвищений ризик розвитку артеріальних і венозних тромбоемболій, включаючи інфаркт міокарда, інсульт, транзиторні ішемічні напади, тромбоз вен та емболію легеневої артерії, див. розділ «Особливості застосування».

У жінок при застосуванні КОК можуть виникати серйозні небажані ефекти, описані у розділі «Особливості застосування»:

- венозні тромбоемболічні порушення;
- артеріальні тромбоемболічні порушення;
- рак шийки матки;
- гіпертензія;
- гіпертригліцеридемія;
- периферична інсулінорезистентність та толерантність до глюкози;
- пухлини печінки;
- порушена функція печінки;
- хлоазма, хвороба Крона, виразковий коліт;
- епілепсія;
- мігрень;
- ендометріоз, фіброміома матки;
- порфірія;
- системний червоний вовчак;
- герпес вагітних;
- хорея Сиденгама;
- гемолітико-уремічний синдром;
- холестатична жовтяниця;
- отосклероз.

Серед жінок, які приймають КОК, частота випадків раку молочної залози незначно підвищена. Оскільки рак молочної залози у жінок віком до 40 років зустрічається рідко, збільшення кількості випадків діагностики раку молочної залози є незначним на тлі рівня ризику раку молочної залози в загальній популяції. Причинний зв'язок із застосуванням КОК не встановлений. Більш детальна інформація міститься в розділах «Протипоказання» та

«Особливості застосування».

Післяреєстраційні дані

За результатами п'яти досліджень, у яких порівнювали ризик виникнення раку молочної залози у тих, хто коли-небудь приймав чи приймає КОК, і у тих, які ніколи не приймали КОК, не виявлено зв'язку між застосуванням КОК і ризиком виникнення раку молочної залози, з оцінками ефекту 0,90-1,12 (див. рисунок).

Рисунок. Відповідні дослідження ризику раку молочної залози при застосуванні комбінованих оральних контрацептивів

У трьох дослідженнях порівнювали ризик виникнення раку молочної залози у тих, хто приймає або нещодавно приймав КОК (< 6 місяців з моменту останнього застосування), і тих, хто ніколи не приймав КОК (див. рисунок). В одному з цих досліджень повідомлялося про відсутність зв'язку між ризиком виникнення раку молочної залози і 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 застосуванні КОК менше року до приблизно 1,4 при більш ніж 8-10 років.

Повідомлення про підозрювані небажані реакції

Повідомлення про підозрювані небажані реакції після реєстрації лікарського засобу є важливим. Це дозволяє постійно спостерігати за співвідношенням користі/ризиків лікарського засобу. Фахівці сфери охорони здоров'я повинні повідомляти про всі підозрювані небажані реакції.

Термін придатності. 3 роки. Не застосовувати лікарський засіб після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

Умови зберігання.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 30 °С.

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

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

мібе ГмбХ Арцнайміттель.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Мюнхенерштрассе 15, Брена, Саксонія-Анхальт, 06796, Німеччина.