

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.8.

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Madinette, 0,03 mg + 2 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletki powlekana zawiera 0,03 mg etynyloestradiolu i 2 mg chlormadynonu octanu. Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna 47,17 mg.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana. Madinette to okrągłe, różowe tabletki powlekane.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Antykoncepcja hormonalna.

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

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

Należy przyjmować jedną tabletkę codziennie o tej samej porze dnia (najlepiej wieczorem) przez 21 kolejnych dni, z następującą po nich 7-dniową przerwą w przyjmowaniu tabletek. Po 2-4 dniach od przyjęcia ostatniej tabletki powinno wystąpić krwawienie z odstawienia, podobne do krwawienia miesięczkowego. Kolejne opakowanie produktu Madinette należy rozpocząć po 7-dniowej przerwie w przyjmowaniu tabletek, niezależnie od tego, czy krwawienie zakończyło się, czy nadal trwa.

##### Sposób podawania

Tabletkę należy wycisnąć z blistra, z miejsca oznakowanego odpowiednim dniem tygodnia, i połknąć w całości, popijając niewielką ilością płynu, jeśli jest to konieczne. Tabletki przyjmuje się raz na dobę według kolejności wskazanej przez strzałkę.

##### **Rozpoczęcie stosowania tabletek powlekanych**

### U pacjentek, które nie stosowały antykoncepcji hormonalnej (podczas ostatniego cyklu miesiączkowego)

Przyjmowanie tabletek należy rozpocząć w 1. dniu naturalnego cyklu miesiączkowego tj. w pierwszym dniu miesiączki. Jeżeli rozpoczęto stosowanie tabletek w pierwszym dniu cyklu, ochrona antykoncepcyjna rozpoczyna się w dniu przyjęcia pierwszej tabletki i utrzymuje się w trakcie 7-dniowej przerwy w przyjmowaniu tabletek.

Stosowanie tabletek można też rozpocząć od 2. do 5. dnia miesiączki, niezależnie od tego, czy krwawienie zakończyło się, czy nadal trwa. W tym przypadku w ciągu pierwszych 7 dni przyjmowania tabletek należy stosować dodatkowe, barierowe metody antykoncepcji.

Jeżeli od rozpoczęcia krwawienia miesiączkowego minęło więcej niż 5 dni, pacjentce należy poradzić, aby poczekała z rozpoczęciem przyjmowania produktu Madinette do czasu wystąpienia kolejnego krwawienia miesiączkowego.

### *Zmiana z innego hormonalnego środka antykoncepcyjnego na produkt leczniczy Madinette*

#### Zmiana z innego złożonego hormonalnego środka antykoncepcyjnego

Pacjentka powinna rozpocząć stosowanie produktu Madinette w pierwszym dniu po zakończeniu przerwy w stosowaniu tabletek lub przyjmowania tabletek placebo uprzednio stosowanego złożonego hormonalnego środka antykoncepcyjnego.

#### Zmiana z preparatu zawierającego wyłącznie progestagen (ang. progestogen-only-pill, POP)

Pierwszą tabletkę produktu Madinette należy przyjąć w pierwszym dniu po zakończeniu stosowania tabletek zawierających tylko progestagen. W ciągu pierwszych 7 dni przyjmowania tabletek należy stosować dodatkowe, barierowe metody antykoncepcji.

#### Zmiana z antykoncepcji hormonalnej w postaci wstrzyknięć lub implantu

Stosowanie produktu Madinette można rozpocząć w dniu usunięcia implantu lub w dniu, w którym powinno zostać wykonane następne wstrzyknięcie. W ciągu pierwszych 7 dni przyjmowania tabletek należy stosować dodatkowe, barierowe metody antykoncepcji.

#### Po poronieniu lub aborcji w pierwszym trymestrze ciąży

Po poronieniu lub aborcji w pierwszym trymestrze ciąży pacjentka może rozpocząć przyjmowanie produktu Madinette natychmiast. W tym przypadku nie jest konieczne stosowanie dodatkowych metod antykoncepcji.

#### Po porodzie, poronieniu lub aborcji w drugim trymestrze ciąży

Kobiety, które nie karmią piersią, mogą rozpocząć stosowanie produktu Madinette między 21. a 28. dniem po porodzie. W tym przypadku dodatkowa, barierowa metoda antykoncepcji nie jest konieczna.

Jeżeli stosowanie produktu rozpoczęto później niż 28. dnia po porodzie, konieczne jest stosowanie dodatkowych, barierowych metod antykoncepcji w ciągu pierwszych 7 dni przyjmowania tabletek.

Jeżeli pacjentka odbyła już stosunek płciowy, przed rozpoczęciem stosowania tabletek należy upewnić się, że nie jest ona w ciąży lub poczekać z rozpoczęciem ich stosowania do pierwszego krwawienia miesiączkowego.

#### Laktacja (patrz punkt 4.6)

Kobiety karmiące piersią nie powinny stosować produktu Madinette.

#### Przerwanie przyjmowania produktu Madinette

Po przerwaniu przyjmowania produktu Madinette dany cykl może być wydłużony o około tydzień.

### **Nieregularne przyjmowanie tabletek**

Jeżeli pacjentka zapomni o przyjęciu tabletki, ale zastosuje ją **w ciągu 12 godzin**, nie jest konieczne stosowanie dodatkowych metod antykoncepcji. Należy kontynuować przyjmowanie tabletek o zwykłej porze.

Jeżeli od czasu planowanego przyjęcia tabletki upłynęło **więcej niż 12 godzin**, skuteczność ochrony antykoncepcyjnej może być zmniejszona. Postępowanie w przypadku pominięcia przyjęcia tabletki powinno być zgodne z następującymi dwoma podstawowymi zasadami:

1. Nigdy nie wolno przerywać przyjmowania tabletek na dłużej niż 7 dni.
2. Konieczne jest 7 dni nieprzerwanego przyjmowania tabletek, aby zachować właściwy stopień zahamowania osi podwzgórze-przysadka-jajnik.

Należy natychmiast przyjąć ostatnią pominiętą tabletkę, nawet jeżeli oznacza to jednoczesne przyjęcie dwóch tabletek. Następne tabletki należy przyjmować o zwykłej porze. Ponadto przez następne 7 dni należy dodatkowo stosować barierową metodę antykoncepcji, np. prezerwatywę. Jeżeli pacjentka pominięła przyjmowanie tabletek w 1. tygodniu cyklu i w ciągu 7 dni poprzedzających pominięcie tabletki (w tym w czasie przerwy w stosowaniu tabletek) doszło do stosunku płciowego, należy rozważyć możliwość zajścia w ciążę. Im więcej tabletek pominięto i im bliżej do przerwy w stosowaniu tabletek, tym większe jest ryzyko zajścia w ciążę.

Jeżeli w aktualnie wykorzystywanym opakowaniu pozostało mniej niż 7 tabletek, następne opakowanie produktu Madinette należy rozpocząć natychmiast po przyjęciu ostatniej tabletki z aktualnie wykorzystywanego opakowania, tzn. bez zachowania przerwy w przyjmowaniu tabletek pomiędzy kolejnymi opakowaniami. Krwawienie z odstawienia nie wystąpi prawdopodobnie do czasu zakończenia drugiego opakowania, jednak może dojść do niewielkiego krwawienia międzymiesiączkowego lub plamienia w dniach przyjmowania tabletek. Jeżeli po zakończeniu drugiego opakowania nie wystąpi krwawienie z odstawienia, należy wykonać test ciążowy.

#### **Zalecenia w przypadku wystąpienia wymiotów lub biegunki**

Jeżeli w ciągu 4 godzin po przyjęciu tabletki wystąpią wymioty lub ciężka biegunka, wchłanianie produktu może być zmniejszone i skuteczność ochrony antykoncepcyjnej może nie być zapewniona. W tym przypadku należy postępować zgodnie z zaleceniami w punkcie „Nieregularne przyjmowanie tabletek” (patrz powyżej). Należy kontynuować przyjmowanie produktu Madinette.

#### **W jaki sposób opóźnić wystąpienie krwawienia z odstawienia**

Aby opóźnić wystąpienie miesiączki, pacjentka powinna kontynuować przyjmowanie tabletek z następnego blistra produktu Madinette bez zachowania przerwy w stosowaniu leku. Wydłużony okres przyjmowania tabletek można kontynuować tak długo, jak długo jest to potrzebne, aż do zakończenia drugiego opakowania. W czasie wydłużonego cyklu może wystąpić niewielkie krwawienie międzymiesiączkowe lub plamienie. Następnie po 7-dniowej przerwie można powrócić do regularnego przyjmowania produktu Madinette.

Aby przesunąć wystąpienie miesiączki na inny dzień tygodnia niż ten, w którym krwawienie rozpoczyna się podczas aktualnego schematu przyjmowania tabletek, można zalecić pacjentce, aby skróciła następną przerwę w ich stosowaniu o dowolną liczbę dni. Im krótsza przerwa, tym większe ryzyko, że nie pojawi się krwawienie z odstawienia i w trakcie stosowania kolejnego opakowania mogą wystąpić niewielkie krwawienie międzymiesiączkowe lub plamienie (podobnie jak w przypadku opóźniania występowania miesiączki).

#### **4.3 Przeciwwskazania**

Złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych nie należy stosować w następujących przypadkach. Jeżeli którykolwiek z nich wystąpi w trakcie stosowania, produkt leczniczy Madinette należy natychmiast odstawić:

- 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 (leczone przeciwwzakrzepowymi 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 aktywne białko C (ang. activated protein C, APC) (w tym czynnik 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 (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 niedokrwienny, 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 toczeniowy),
  - 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,
- utrata kontroli nad cukrzycą,
- niekontrolowane nadciśnienie tętnicze lub znaczne zwiększenie ciśnienia tętniczego (stałe utrzymujące się wartości ciśnienia tętniczego powyżej 140/90 mmHg),
- zapalenie wątroby, żółtaczka, zaburzenia czynności wątroby, do czasu powrotu parametrów czynności wątroby do wartości prawidłowych,
- uogólniony świąd i zastój żółci, szczególnie gdy wystąpiły podczas wcześniejszej ciąży lub podczas leczenia estrogenami,
- zespół Dubina-Johnsona, zespół Rotor, zaburzenia wydzielania żółci,
- występowanie w przeszłości lub obecnie nowotworów wątroby,
- silny ból w nadbrzuszu, powiększenie wątroby lub objawy krwawienia do jamy brzusznej (patrz punkt 4.8),
- pierwszy lub kolejny epizod porfirii (wszystkich 3 rodzajów, szczególnie porfirii nabytej),
- występowanie obecnie lub w przeszłości złośliwych nowotworów hormonozależnych, takich jak nowotwory piersi lub macicy,
- ciężkie zaburzenia metabolizmu lipidów,
- występowanie obecnie lub w przeszłości zapalenia trzustki, jeśli związane jest z ciężką hipertriglicerydemią,
- ostre zaburzenia czucia, np. zaburzenia widzenia lub słuchu,
- zaburzenia ruchowe (szczególnie niedowład),
- zwiększenie częstości występowania drgawek padaczkowych,
- ciężka depresja,
- nasilenie otosklerozy podczas wcześniejszej ciąży,
- brak krwawienia miesiączkowego o niewyjaśnionej przyczynie,
- przerost endometrium,
- krwawienie z dróg rodnych o niewyjaśnionej przyczynie.
- jednoczesne stosowanie produktów leczniczych zawierających ombitaswir/parytaprewir/rytonawir oraz dasabuwir (patrz punkt 4.4 i punkt 4.5).

Przeciwwskazanie może stanowić również obecność jednego poważnego lub kilku czynników ryzyka zakrzepicy tętniczej lub żyłnej (patrz punkt 4.4).

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

##### Ostrzeżenia

Palenie papierosów zwiększa ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych ze strony układu krążenia, związanych ze stosowaniem złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych. Ryzyko to zwiększa się z wiekiem i liczbą wypalanych papierosów, przy czym jest szczególnie zaznaczone u kobiet w wieku powyżej 35 lat. Kobiety w wieku powyżej 35 lat, palące papierosy, powinny stosować inne metody antykoncepcji.

Stosowanie złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych związane jest ze zwiększeniem ryzyka występowania różnych ciężkich chorób, takich jak zawał mięśnia sercowego, zaburzenia zakrzepowo-zatorowe, udar mózgu lub nowotwory wątroby. Chorobowość i śmiertelność zwiększa się wyraźnie w przypadku obecności innych czynników ryzyka, takich jak nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia, otyłość i cukrzyca.

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

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 Madinette.

##### *Choroba zakrzepowo-zatorowa i inne choroby naczyniowe*

Wyniki badań epidemiologicznych wskazują na związek między stosowaniem hormonalnych środków antykoncepcyjnych i zwiększeniem ryzyka chorób zakrzepowo-zatorowych, takich jak zawał mięśnia sercowego, udar mózgu, zakrzepica żył głębokich i zatorowość płucna. Zaburzenia te występują rzadko. U pacjentek stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne niezwykle rzadko zgłaszano przypadki zakrzepicy w innych naczyniach krwionośnych, np. wątrobowych, krezkowych, nerkowych lub w żyłach i tętnicach siatkówki.

##### **Ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej**

Stosowanie jakichkolwiek złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych wiąże się ze zwiększonym ryzykiem żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, w porównaniu do sytuacji, gdy terapia nie jest stosowana. **Stosowanie produktów zawierających lewonorgestrel, norgestimiat lub noretisteron jest związane z najmniejszym ryzykiem żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Nie określono dotychczas ryzyka stosowania produktu leczniczego Madinette w porównaniu z tymi produktami o małym ryzyku. Decyzja o zastosowaniu produktu spoza grupy produktów znanych z najniższego ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej powinna zostać podjęta wyłącznie po rozmowie z pacjentką, w celu zapewnienia, że rozumie ona ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej związane ze złożonymi hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi, jak obecne czynniki ryzyka wpływają na to ryzyko, oraz że ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej jest największe w pierwszym roku stosowania. Istnieją pewne dowody świadczące o tym, że ryzyko zwiększa się, gdy złożone hormonalne środki antykoncepcyjne są przyjmowane ponownie po przerwie w stosowaniu trwającej 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 rozwinię się żylna choroba zakrzepowo-zatorowa. Jakkolwiek ryzyko to może być znacznie większe, w zależności od czynników ryzyka występujących u danej pacjentki (patrz poniżej).

Badania epidemiologiczne w grupie kobiet, które stosują złożone hormonalne środki antykoncepcyjne (<50 µg etynyloestradiolu), wykazały, że w okresie roku u około 6 do 12 kobiet na 10 000 rozwinię się żylna choroba zakrzepowo-zatorowa.

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

Dotychczas nie ustalono, jak odnosi się ryzyko żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych związane ze stosowaniem złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych zawierających chlormadynon do ryzyka związanego ze stosowaniem złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych zawierających lewonorgestrel.

Liczba przypadków żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych przypadających na okres roku u kobiet stosujących małe dawki złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych 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.

#### Czynniki ryzyka żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych

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 Madinette 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 chorób zakrzepowo-zatorowych. Jeśli ocena stosunku korzyści do ryzyka jest negatywna, nie należy przepisywać złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych (patrz punkt 4.3).

Tabela: Czynniki ryzyka żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych

<b>Czynnik ryzyka</b>	<b>Uwagi</b>
Otyłość (wskaźnik masy ciała (BMI) powyżej 30 kg/m <sup>2</sup> )	Ryzyko istotnie zwiększa się ze wzrostem BMI. Jest to szczególnie istotne do oceny, jeśli występują również inne czynniki ryzyka.
Długotrwałe unieruchomienie, rozległy zabieg operacyjny, jakikolwiek zabieg operacyjny w obrębie kończyn dolnych lub miednicy, zabieg neurochirurgiczny lub poważny uraz	W powyższych sytuacjach zaleca się przerwanie stosowania plastrów/tabletek/systemu na co najmniej 4 tygodnie przed planowanym 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.  Należy rozważyć leczenie przeciwzakrzepowe, jeśli stosowania produktu leczniczego Madinette nie przzerwano odpowiednio wcześniej.
Uwaga: tymczasowe unieruchomienie, w tym podróż samolotem >4 godzin, może również stanowić czynnik ryzyka żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych, szczególnie u kobiet ze współistniejącymi innymi czynnikami ryzyka.	

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

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 Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego) oraz niedokrwistość sierpowata.
Wiek	Szczególnie w wieku powyżej 35 lat

Nie osiągnięto konsensusu, co do możliwego wpływu żyłaków oraz zakrzepowego zapalenia żył powierzchniowych na wystąpienie lub progresję żylną choroby zakrzepowo-zatorowej.

Należy uwzględnić zwiększone ryzyko wystąpienia choroby zakrzepowo-zatorowej w ciąży oraz 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 należy natychmiast zgłosić się do lekarza i powiedzieć personelowi medycznemu, że stosuje się złożone hormonalne środki antykoncepcyjne.

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

- obrzęk nogi i/lub stopy lub obrzęk wzdłuż żyły w nodze;
- ból lub tkliwość w nodze, które mogą być odczuwane wyłącznie w czasie stania lub chodzenia;
- zwiększoną temperaturę w zmienionej chorobowo nodze; czerwoną lub przebarwioną skórę nogi.

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

- nagły napad niewyjaśnionego spłylenia 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. spłylenie oddechu, kaszel) są niespecyficzne i mogą być niepoprawnie zinterpretowane jako występujące częściej lub mniej poważne stany (np. zakażenia układu oddechowego).

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

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

#### **Ryzyko tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych**

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

### Czynniki ryzyka tętnicznych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych

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

Tabela: Czynniki ryzyka tętnicznych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych

<b>Czynnik ryzyka</b>	<b>Uwagi</b>
Wiek	Szczególnie w wieku powyżej 35 lat
Palenie	Należy dokładnie pouczyć kobiety, aby nie paliły, jeśli zamierzają stosować złożone hormonalne środki antykoncepcyjne. Kobiety w wieku powyżej 35 lat, które nie zaprzestały palenia, należy dokładnie pouczyć, aby stosowały inną metodę antykoncepcji.
Nadciśnienie tętnicze	
Otyłość (wskaźnik masy ciała (BMI) powyżej 30 kg/m <sup>2</sup> )	Ryzyko istotnie wzrasta wraz ze wzrostem BMI. Jest to szczególnie ważne dla kobiet, u których występują również inne czynniki ryzyka.
Dodatni wywiad rodzinny (występowanie tętnicznych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych u rodzeństwa bądź rodziców, szczególnie w stosunkowo młodym wieku, np. przed 50. rokiem życia)	Jeśli podejrzewa się predyspozycję genetyczną, przed podjęciem decyzji o stosowaniu złożonego hormonalnego środka antykoncepcyjnego kobieta powinna zostać skierowana na konsultację u specjalisty.
Migrena	Zwiększenie częstości występowania lub nasilenia migreny w trakcie stosowania złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych (która może zapowiadać wystąpienie incydentu naczyniowo-mózgowego) może być powodem do natychmiastowego przerwania stosowania.
Inne schorzenia związane ze zdarzeniami niepożądanymi w obrębie naczyń	Cukrzyca, hiperhomocysteinemia, wady zastawkowe serca, migotanie przedsionków, dyslipoproteinemia oraz toczeń rumieniowaty układowy

### Objawy tętnicznych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych

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

Objawy napadu naczyniowo-mózgowego mogą obejmować:

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



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

Objawy zawału serca (ang. myocardial infarction, MI) 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, mdłości, wymioty lub zawroty głowy;
- skrajne osłabienie, niepokój lub spłylenie oddechu;
- przyspieszone lub nieregularne bicie serca.

## Nowotwory

Wyniki niektórych badań epidemiologicznych wskazują, że długotrwałe stosowanie złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych może zwiększać ryzyko wystąpienia raka szyjki macicy u kobiet zakażonych wirusem brodawczaka ludzkiego (*Human Papilloma Virus*, HPV). Tym niemniej trwają spory dotyczące wpływu czynników dodatkowych (np. różna liczba partnerów seksualnych oraz stosowanie barierowych metod antykoncepcji) na rozwój tych zmian (patrz także „Wymagane badania lekarskie”).

W metaanalizie 54 badań epidemiologicznych wykazano, że u kobiet przyjmujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne nieznacznie zwiększa się względne ryzyko raka piersi (RR = 1,24). To zwiększone ryzyko zmniejsza się w ciągu 10 lat od zaprzestania stosowania złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych do podstawowego ryzyka związanego z wiekiem. Ponieważ rak piersi występuje rzadko u kobiet w wieku poniżej 40 lat, zwiększenie liczby rozpoznanych przypadków tej choroby u kobiet aktualnie lub do niedawna stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne jest niewielkie w stosunku do ogólnego ryzyka wystąpienia raka piersi.

W rzadkich przypadkach donoszono o występowaniu łagodnych, i jeszcze rzadziej – złośliwych, nowotworów wątroby u kobiet stosujących hormonalne środki antykoncepcyjne. W pojedynczych przypadkach nowotwory te prowadziły do zagrażających życiu krwotoków do jamy brzusznej. W razie wystąpienia silnego, nieustępującego samoistnie bólu brzucha, powiększenia wątroby lub objawów krwotoku do jamy brzusznej u kobiet stosujących doustne środki antykoncepcyjne, w diagnostyce różnicowej należy wziąć pod uwagę nowotwór wątroby i przerwać stosowanie produktu Madinette.

## Inne stany

U wielu kobiet stosujących antykoncepcję hormonalną stwierdzano niewielkie zwiększenie ciśnienia tętniczego, jednakże rzadko ma to znaczenie kliniczne. Do tej pory nie potwierdzono związku pomiędzy stosowaniem hormonalnych środków antykoncepcyjnych a klinicznie objawowym nadciśnieniem tętniczym. Jeżeli w trakcie przyjmowania produktu Madinette wystąpi istotne klinicznie zwiększenie ciśnienia, produkt należy odstawić i przystąpić do leczenia nadciśnienia. Można kontynuować stosowanie produktu Madinette, gdy terapia przeciwnadciśnieniowa doprowadzi do powrotu wartości ciśnienia do normy.

U kobiet, u których występowała opryszczka ciężarnych, podczas stosowania złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych może dojść do jej nawrotu.

Kobiety z hipertriglicydemią w wywiadzie lub z takimi zaburzeniami w rodzinie, mogą być narażone na zwiększone ryzyko wystąpienia zapalenia trzustki podczas przyjmowania złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych. Ostre lub przewlekłe zaburzenia czynności wątroby mogą wymagać przerwania stosowania produktu do czasu powrotu parametrów czynności wątroby do normy. Nawrót żółtaczkę związanej z zastojem żółci, która wystąpiła po raz pierwszy w czasie ciąży

bądź podczas wcześniejszego przyjmowania hormonów płciowych, wymaga zaprzestania stosowania złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych.

Złożone hormonalne środki antykoncepcyjne mogą zmieniać obwodową insulinooporność oraz tolerancję glukozy. Dlatego kobiety z cukrzycą należy uważnie obserwować w trakcie stosowania hormonalnych środków antykoncepcyjnych.

Niezbyt często może wystąpić ostuda, zwłaszcza u kobiet z ostudą ciężarnych w wywiadzie. Kobiety ze skłonnością do występowania tego typu zmian powinny unikać ekspozycji na światło słoneczne lub promieniowanie ultrafioletowe w trakcie przyjmowania hormonalnych środków antykoncepcyjnych.

#### Środki ostrożności

Stosowanie estrogenów lub połączenia estrogenu z progestagenem może mieć negatywny wpływ na pewne choroby i (lub) stany. Wymagany jest szczególnie nadzór kliniczny w przypadku:

- padaczki
- stwardnienia rozsianego
- tężyczki
- migreny (patrz także punkt 4.3)
- astmy oskrzelowej
- niewydolności serca lub nerek
- płasawicy mniejszej
- cukrzycy (patrz także punkt 4.3)
- chorób wątroby (patrz także punkt 4.3)
- dyslipoproteinemii (patrz także punkt 4.3)
- chorób autoimmunologicznych (w tym toczenia rumieniowatego układowego)
- otyłości
- nadciśnienia tętniczego (patrz także punkt 4.3)
- endometriozy
- żylakowatości
- zapalenia żył (patrz także punkt 4.3)
- zaburzeń krzepnięcia krwi (patrz także punkt 4.3)
- mastopatii
- mięśniaki macicy
- opryszczki ciężarnych
- depresji (patrz także punkt 4.3)
- przewlekłej zapalnej choroby jelit (choroba Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego) (patrz także punkt 4.8).

#### Wymagane badania lekarskie

Przed rozpoczęciem lub wznowieniem stosowania produktu leczniczego Madinette należy zebrać kompletny wywiad lekarski (w tym wywiad rodzinny) i sprawdzić, czy pacjentka nie jest w ciąży. Należy dokonać pomiaru ciśnienia tętniczego krwi oraz przeprowadzić badanie fizykalne, biorąc pod uwagę przeciwwskazania (patrz punkt 4.3) oraz ostrzeżenia (patrz punkt 4.4).

Badanie należy powtarzać raz w roku w trakcie stosowania produktu leczniczego Madinette. Regularne wykonywanie badania jest ważne również dlatego, że przeciwwskazania (np. przemijający napad niedokrwienny) lub czynniki ryzyka (np. choroby zakrzepowe żył lub tętnic w wywiadzie rodzinnym) mogą wystąpić po raz pierwszy w trakcie przyjmowania hormonalnych środków antykoncepcyjnych. Badanie lekarskie powinno obejmować pomiar ciśnienia tętniczego, badanie piersi, brzucha, wewnętrznych i zewnętrznych narządów płciowych, w tym badanie cytologiczne komórek szyjki macicy oraz odpowiednie badania laboratoryjne.

Ważne jest zwrócenie uwagi kobiety na informacje dotyczące zakrzepicy żył i tętnic, w tym na ryzyko stosowania produktu leczniczego Madinette w porównaniu z innymi złożonymi hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi, objawy żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych oraz zaburzeń zakrzepowo-zatorowych tętnic, znane czynniki ryzyka oraz co należy robić w przypadku podejrzenia zakrzepicy.

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

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

### **Zmniejszenie skuteczności**

Do zmniejszenia skuteczności doustnych środków antykoncepcyjnych może dojść w razie pominięcia tabletki (patrz „Nieregularne przyjmowanie tabletek”), wystąpienia wymiotów lub zaburzeń jelitowych, w tym ciężkiej biegunki bądź też podczas długotrwałego jednoczesnego stosowania niektórych produktów leczniczych (patrz punkt 4.5) oraz w bardzo rzadkich przypadkach występowania zaburzeń metabolicznych.

### **Zaburzenia cyklu miesięczkowego**

#### Krwawienie międzymiesiączkowe lub plamienie

Podczas stosowania wszystkich złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych może wystąpić nieregularne krwawienie w trakcie cyklu (krwawienie międzymiesiączkowe lub plamienie), zwłaszcza w pierwszych miesiącach stosowania tabletek. Dlatego ocenę nieregularnych krwawień należy przeprowadzić dopiero po okresie adaptacji wynoszącym około 3 cykli. W razie utrzymywania się lub wystąpienia nieregularnych krwawień po uprzednio regularnych cyklach podczas stosowania produktu Madinette należy wykonać odpowiednie badania w celu upewnienia się, że pacjentka nie jest w ciąży, lub wykluczenia zaburzeń organicznych. Jeżeli wykluczono te stany, można kontynuować przyjmowanie produktu Madinette lub zamienić ten produkt na inny środek antykoncepcyjny.

Krwawienie międzymiesiączkowe może świadczyć o zmniejszeniu skuteczności ochrony antykoncepcyjnej (patrz „Nieregularne przyjmowanie tabletek”, „Zalecenia w przypadku wystąpienia wymiotów lub biegunki” oraz punkt 4.5).

#### Brak krwawienia z odstawienia

Po 21 dniach przyjmowania produktu zazwyczaj występuje krwawienie z odstawienia. W pojedynczych przypadkach i szczególnie w pierwszych miesiącach stosowania tabletek krwawienie z odstawienia może nie wystąpić. Jednakże nie musi to świadczyć o zmniejszeniu skuteczności ochrony antykoncepcyjnej. Jeżeli krwawienie nie występuje po jednym cyklu stosowania tabletek, podczas którego nie pominięto żadnej tabletki, przerwa w przyjmowaniu tabletek nie była dłuższa niż 7 dni, nie stosowano jednocześnie innych leków i nie występowały wymioty lub biegunka, zajście w ciążę jest mało prawdopodobne i można kontynuować przyjmowanie produktu Madinette. Jednak jeżeli zalecenia dotyczące stosowania produktu Madinette nie były przestrzegane przed pierwszym brakiem krwawienia z odstawienia lub jeżeli krwawienie z odstawienia nie wystąpiło w dwóch kolejnych cyklach, przed kontynuacją przyjmowania produktu należy upewnić się, że pacjentka nie jest w ciąży.

W trakcie stosowania produktu Madinette nie należy przyjmować preparatów ziołowych zawierających dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*) – patrz punkt 4.5.

#### Wzrost poziomu ALT

Podczas badań klinicznych u pacjentów leczonych z powodu wirusowego zapalenia wątroby typu C (HCV) lekami zawierającymi ombitaswir/parytaprewir/rytonawir oraz dasabuwir w połączeniu z rybawiryną lub bez, wzrost poziomu transaminazy (ALT) do poziomu pięciokrotnie przekraczającego granicę normy występował znacznie częściej u kobiet stosujących leki zawierające etynyloestradiol, takie jak złożone hormonalne środki antykoncepcyjne (patrz punkty 4.3 i 4.5).

#### Madinette zawiera laktozę

Produkt nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, z niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

## 4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

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

### Interakcje farmakodynamiczne

Jednoczesne stosowanie z lekami zawierającymi ombitaswir/parytaprewir/rytonawir oraz dasabuwir w połączeniu z rybawiryną lub bez, może zwiększyć ryzyko wzrostu poziomu ALT (patrz punkty 4.3 i 4.4). Dlatego pacjentki stosujące Madinette, przed rozpoczęciem terapii farmakologicznej wymienionymi lekami powinny zmienić metodę antykoncepcji (np. na antykoncepcję hormonalną jednoskładnikową lub metody niehormonalne). Stosowanie leku Madinette można wznowić po około 2 tygodniach od zakończenia leczenia wyżej wymienionymi lekami.

### Interakcje farmakokinetyczne

#### Wpływ innych produktów leczniczych na produkt leczniczy Madinette.

Mogą wystąpić interakcje z produktami leczniczymi indukującymi enzymy mikrosomalne, co może prowadzić do zwiększonego klirensu hormonów płciowych i powodować wystąpienie krwawienia śródcyklicznego i (lub) brak skuteczności metody antykoncepcyjnej.

#### Postępowanie

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

#### *Leczenie krótkotrwałe*

Kobiety leczone produktami leczniczymi indukującymi enzymy powinny tymczasowo, oprócz stosowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego, stosować dodatkową metodę mechaniczną lub inną metodę antykoncepcyjną. Metodę mechaniczną należy stosować przez cały okres leczenia produktem leczniczym oraz przez 28 dni po zakończeniu leczenia.

Jeżeli jednocześnie leczenie produktem leczniczym będzie kontynuowane po zakończeniu przyjmowania tabletek złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego z aktualnego opakowania blistrowego, należy natychmiast rozpocząć następne opakowanie złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego bez przerwy w stosowaniu tabletek.

#### *Leczenie długotrwałe*

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

W piśmiennictwie opisywano następujące interakcje.

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

*Następujące produkty lecznicze i (lub) substancje czynne mogą zmniejszać stężenie etynyloestradiolu w surowicy poprzez nasilenie perystaltyki przewodu pokarmowego lub upośledzenie wchłaniania:* metoklopramid, węgiel aktywowany.

*Substancje o zmiennym działaniu na klirens złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych:* Podczas jednoczesnego stosowania ze złożonymi doustnymi środkami antykoncepcyjnymi, wiele skojarzeń inhibitorów proteazy HIV oraz nienukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy, w

tym skojarzeń z inhibitorami HCV, może zwiększać lub zmniejszać stężenie estrogenu lub progestagenów w osoczu. Rezultat tych zmian może być klinicznie istotny w niektórych przypadkach.

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

*Następujące produkty lecznicze/substancje czynne mogą zwiększać stężenie etynyloestradiolu w osoczu:*

- substancje czynne hamujące sulfonację etynyloestradiolu w ścianie jelita, np. kwas askorbinowy lub paracetamol,
- atorwastatyna (zwiększenie AUC etynyloestradiolu o 20%),
- substancje czynne hamujące enzymy mikrosomalne wątroby, takie jak imidazolowe leki przeciwgrzybicze (np. flukonazol), indynawir lub troleandomycyna.

*Wpływ produktu leczniczego Madinette na działanie innych produktów leczniczych*

- Doustne środki antykoncepcyjne mogą wpływać na metabolizm niektórych innych substancji czynnych. Zatem stężenia osoczowe, jak i tkankowe, mogą albo zwiększyć się, albo zmniejszyć poprzez zahamowanie enzymów mikrosomalnych wątroby, co w konsekwencji prowadzi do zwiększenia stężenia w surowicy substancji czynnych, takich jak diazepam (i inne benzodiazepiny metabolizowane przez hydroksylację), cyklosporyna, teofilina i prednizolon,
- poprzez indukcję glukuronizacji w wątrobie, co w konsekwencji prowadzi do zmniejszenia stężenia w surowicy, np. klofibratu, paracetamolu, morfiny, lamotryginy i lorazepamu.

Zapotrzebowanie na insulinę oraz doustne leki przeciwcukrzycowe może być zmienione ze względu na wpływ na tolerancję glukozy (patrz punkt 4.4).

Informacja ta może dotyczyć także stosowanych ostatnio leków.

Należy się zapoznać z Charakterystyką Produktu Leczniczego przepisane leku w celu zidentyfikowania potencjalnych interakcji z produktem leczniczym Madinette.

#### 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 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.

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

##### Ciąża

Stosowanie produktu Madinette jest przeciwwskazane w ciąży. Przed zastosowaniem produktu należy upewnić się, że pacjentka nie jest w ciąży. Jeżeli pacjentka zajdzie w ciążę w trakcie stosowania leku, należy natychmiast przerwać jego stosowanie. Wyniki szeroko zakrojonych badań epidemiologicznych nie wykazały klinicznych dowodów na działanie teratogenne oraz na toksyczny wpływ na płód w przypadku przypadkowego jednoczesnego przyjmowania estrogenów w skojarzeniu z innymi progestagenami w dawkach zbliżonych do tych, które zawarte są w produkcie Madinette. Pomimo że badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3), dane kliniczne uzyskane od ponad 330 kobiet poddanych w okresie ciąży działaniu chlormadynonu octanu nie wskazują na jego toksyczny wpływ na płód.

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

#### Karmienie piersią

Estrogeny mogą wpływać na laktację, ponieważ mogą zmieniać ilość i skład mleka kobiecego. Niewielkie ilości steroidów antykoncepcyjnych i (lub) ich metabolitów mogą być wydzielane do mleka kobiecego i wpływać na dziecko. W związku z tym nie należy stosować produktu Madinette w okresie karmienia piersią.

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

Nie wiadomo, czy złożone hormonalne leki antykoncepcyjne wywierają negatywny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

#### **4.8 Działania niepożądane**

a) Badania kliniczne z użyciem tabletek zawierających taki sam skład substancji czynnych wykazały, że najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi (> 20%) były krwawienia międzymiesiączkowe, plamienia, ból głowy i uczucie dyskomfortu w piersiach.

Nieregularne krwawienia zazwyczaj ustępują w trakcie dalszego stosowania tabletek zawierających taki sam skład substancji czynnych.

b) W badaniach klinicznych z udziałem 1629 kobiet obserwowano następujące działania niepożądane po zastosowaniu produktu zawierającego taki sam skład substancji czynnych.

Klasyfikacja układów i narządów (MedDRA)	Częstość występowania działań niepożądanych				
	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyst często (≥1/1 000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000)	Bardzo rzadko (<1/10 000)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			kandydoza pochwy	zapalenie pochwy i sromu	
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)			Gruczolakowłókniaki w piersi		
Zaburzenia układu immunologicznego			nadwrażliwość na lek, w tym skórne reakcje alergiczne		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			zmiany lipidów we krwi w tym hipertrójglicerydemia	zwiększone łaknienie	
Zaburzenia psychiczne		nastrój depresyjny, nerwowość, drażliwość	zmniejszenie libido		

Zaburzenia układu nerwowego		zawroty głowy, migrena (i/lub nasilenie migreny)			
Zaburzenia oka		zaburzenia widzenia		zapalenie spojówek, nietolerancja soczewek kontaktowych	
Zaburzenia ucha i błędnika				nagła utrata słuchu, szum w uszach	
Zaburzenia naczyniowe				nadciśnienie tętnicze, niedociśnienie tętnicze, zapaść sercowo-naczyniowa, żylakowatość, żylna choroba zakrzepowozatorowa /tętnicze zaburzenia zakrzepowozatorowe	
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności	wymioty	ból brzucha, wzdęcia, biegunka		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		trądzik	zaburzenia pigmentacji, ostuda, łysienie, suchość skóry, nadmierna potliwość	pokrzywka, wyprysk, rumień, świąd, nasilenie łuszczycy, nadmierne owłosienie	rumień guzowaty
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		uczucie ciężkości	ból pleców, dolegliwości ze strony mięśni		
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	upławy z pochwy, bolesne miesiączkowanie, brak miesiączki	ból w podbrzuszu	mlekotok,	powiększenie piersi, zapalenie pochwy i sromu, krwotok miesiączkowy, zespół napięcia przedmiesiączkowego	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		zmęczenie, obrzęki, zwiększenie masy ciała			

Badania diagnostyczne		zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi			
-----------------------	--	---------------------------------------	--	--	--

Dodatkowo po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano następujące działania niepożądane związane z substancjami czynnymi, etynyloestradiolem i octanem chlormadynonu: astenia i reakcje alergiczne, w tym obrzęk naczynioruchowy.

#### Opis wybranych działań niepożądanych

Dodatkowo podczas stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych zawierających 0,03 mg etynyloestradiolu i 2 mg chlormadynonu octanu obserwowano następujące działania niepożądane:

- u kobiet stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne odnotowano zwiększone ryzyko zakrzepicy żył i tętnic oraz zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, w tym zawału mięśnia sercowego, udaru, przemijającego napadu niedokrwinnego, zakrzepicy żyłnej oraz zatorowości płucnej, zostały one szerzej omówione w punkcie 4.4,
- w niektórych badaniach dotyczących długotrwałego stosowania złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych obserwowano zwiększenie ryzyka wystąpienia zaburzeń w obrębie dróg żółciowych,
- w rzadkich przypadkach obserwowano występowanie łagodnych, oraz znacznie rzadziej – złośliwych, nowotworów wątroby podczas stosowania antykoncepcji hormonalnej. W pojedynczych przypadkach prowadziły one do zagrażającego życiu krwawienia do jamy brzusznej (patrz punkt 4.4),
- nasilenie przewlekłych zapalnych chorób jelit (choroba Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, patrz także punkt 4.4).

Informacje dotyczące innych poważnych działań niepożądanych, jak nowotwory szyjki macicy lub piersi, patrz punkt 4.4.

#### Interakcje

Krwawienia śródcykliczne i (lub) nieskuteczność metody antykoncepcyjnej mogą być wynikiem interakcji innych produktów leczniczych (induktorów enzymatycznych) z doustnymi środkami antykoncepcyjnymi (patrz punkt 4.5).

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

#### **4.9 Przedawkowanie**

Brak informacji dotyczących ciężkich, szkodliwych skutków przedawkowania. Mogą wystąpić następujące objawy: nudności, wymioty oraz szczególnie u młodych dziewcząt – niewielkie krwawienie z pochwy. Nie istnieje antidotum; należy zastosować leczenie objawowe. W rzadkich przypadkach może być konieczne kontrolowanie bilansu elektrolitów i wody, a także czynności wątroby.



## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Hormony płciowe i modulatory układu płciowego; progestageny i estrogeny, produkt złożony, kod ATC: G03AA15.

#### Mechanizm działania

Stosowanie produktu Madinette w sposób ciągły przez 21 dni prowadzi do zahamowania wydzielania FSH i LH w przysadce mózkowej i w związku z tym – zahamowania owulacji. Dochodzi do zmian w proliferacji i czynności wydzielniczej endometrium. Konsystencja śluzu szyjki macicy ulega zmianie. Zapobiega to przesuwaniu się spermy poprzez kanał szyjki macicy oraz prowadzi do zmian ruchliwości plemników.

Najmniejsza dobową dawką chlormadynonu octanu konieczną do całkowitego zahamowania owulacji wynosi 1,7 mg. Dawka powodująca całkowitą zmianę w endometrium wynosi 25 mg na cykl.

Chlormadynonu octan jest progestagenem antyandrogenowym. Jego działanie oparte jest na zdolności do przesuwania androgenów z ich miejsc receptorowych.

#### Skuteczność kliniczna

W trwających ponad 2 lata badaniach klinicznych z udziałem 1655 kobiet, w których przez ponad 22 000 cykli oceniano stosowanie tabletek, zawierających ten sam skład substancji czynnych, wystąpiło 12 przypadków ciąży. U 7 kobiet w okresie poczęcia wystąpiły błędy w przyjmowaniu tabletek, choroby towarzyszące, które powodowały nudności i wymioty lub pacjentki stosowały jednocześnie leki, które powodują zmniejszenie skuteczności antykoncepcyjnej hormonalnych środków antykoncepcyjnych.

Rodzaj stosowania	Liczba ciąży	Wskaźnik Pearl	95% przedział ufności
Zwykłe stosowanie	12	0,698	[0,389; 1,183]
Idealne stosowanie	5	0,291	[0,115; 0,650]

### 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

#### Chlormadynonu octan

##### *Wchłanianie*

Po podaniu doustnym chlormadynonu octan wchłania się szybko i prawie całkowicie. Biodostępność ogólnoustrojowa chlormadynonu octanu jest duża, ponieważ nie podlega on metabolizmowi pierwszego przejścia. Maksymalne stężenie w osoczu osiągnęte jest po 1-2 godzinach.

##### *Dystrybucja*

Chlormadynonu octan wiąże się z białkami osocza ludzkiego, w szczególności z albuminami, w ponad 95%. Chlormadynonu octan nie wykazuje powinowactwa do globuliny wiążącej hormony płciowe (ang. *Sex Hormone Binding Globulin*, SHBG) ani globuliny wiążącej kortykosteroidy (ang. *Corticoid Binding Globulin*, CBG). Chlormadynonu octan jest magazynowany głównie w tkance tłuszczowej.

##### *Metabolizm*

W wyniku różnego typu procesów redukcji i oksydacji oraz koniugacji z glukuronidami i siarczanami powstaje wiele różnych metabolitów. Głównymi metabolitami występującymi w osoczu ludzkim są 3 $\alpha$ - i 3 $\beta$ -hydroksychlormadynonu octan, których biologiczne okresy półtrwania nie różnią się znacząco od okresu półtrwania niemetalizowanego chlormadynonu octanu. 3-hydroksymetabolity wykazują podobne działanie antyandrogenowe, jak chlormadynonu octan. W moczu metabolity

występują głównie w postaci koniugatów. Po rozkładzie enzymatycznym głównym metabolitem jest 2 $\alpha$ -hydroksychlormadynonu octan, a także 3-hydroksymetabolity i dihydroksymetabolity.

#### *Eliminacja*

Okres półtrwania wydalania chlormadynonu octanu z osocza wynosi około 34 godzin (po podaniu pojedynczej dawki) oraz średnio 36-39 godzin (po podaniu dawek wielokrotnych). Po podaniu doustnym chlormadynonu octan oraz jego metabolity wydalane są zarówno przez nerki, jak i z kałem, w prawie równych ilościach.

#### Etynyloestradiol

##### *Wchłanianie*

Po podaniu doustnym etynyloestradiol wchłania się szybko i prawie całkowicie, a średnie stężenie w osoczu osiągnięte jest po około 1,5 godziny. Bezwzględna dostępność biologiczna wynosi około 40% ze względu na zjawisko koniugacji przedukładowej oraz metabolizm pierwszego przejścia w wątrobie oraz podlega znacznej zmienności osobniczej (20-65%).

##### *Dystrybucja*

Według danych odnotowanych w literaturze, stężenie etynyloestradiolu w osoczu różni się znacząco. Etynyloestradiol jest w około 98% związany z białkami osocza, prawie całkowicie z albuminami.

##### *Metabolizm*

Tak jak naturalne estrogeny, etynyloestradiol jest metabolizowany na drodze hydroksylacji pierścienia aromatycznego (z udziałem cytochromu P-450). Głównym metabolitem jest 2-hydroksyetynyloestradiol, który podlega metabolizmowi do dalszych metabolitów i koniugatów. Etynyloestradiol podlega koniugacji przedukładowej zarówno w błonach śluzowych jelita cienkiego, jak i w wątrobie. W moczu obecne są głównie glukuronidy, a w żółci i osoczu – głównie siarczany.

##### *Eliminacja*

Średni okres półtrwania etynyloestradiolu w osoczu wynosi około 12-14 godzin. Etynyloestradiol jest wydalany przez nerki i z kałem w stosunku 2:3. Siarczany etynyloestradiolu jest wydzielany do żółci po hydrolizie przez bakterie jelitowe i podlega krążeniu jelitowo-wątrobowemu.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Toksyczność ostra estrogenów jest mała. Ze względu na znaczne różnice między gatunkami zwierząt doświadczalnych oraz w stosunku do ludzi, wyniki badań z zastosowaniem estrogenów u zwierząt jedynie w ograniczonym stopniu można odnieść do stosowania estrogenów u ludzi. U zwierząt doświadczalnych, etynyloestradiol - syntetyczny estrogen, który jest częstym składnikiem hormonalnych preparatów antykoncepcyjnych, powodował obumieranie zarodków już we względnie małych dawkach; obserwowano wady rozwojowe układu moczowo-płciowego oraz feminizację płodów płci męskiej. Działania te były zależne od gatunku.

Chlormadynonu octan powodował obumieranie zarodków u królików, szczurów i myszy. Dodatkowo działanie teratogenne obserwowane było u królików po zastosowaniu dawek embriotoksycznych, a u myszy już po zastosowaniu najniższych badanych dawek (1 mg/kg m.c. na dobę). Znaczenie tych obserwacji w odniesieniu do stosowania u ludzi nie jest jasne.

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i potencjalnego działania rakotwórczego nie ujawniły występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka, poza opisanym już w innych punktach niniejszej charakterystyki.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

*Rdzeń tabletki:*

Laktoza jednowodna  
Skrobia kukurydziana  
Maltodekstryna  
Magnezu stearynian

*Otoczka tabletki:*

Hypromeloza  
Tytanu dwutlenek (E 171)  
Makrogol 400  
Żelaza tlenek czerwony (E 172)  
Żelaza tlenek żółty (E 172)

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

## **6.3 Okres ważności**

4 lata

## **6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Przezroczysty blister PVC/PE/PVDC/Aluminium.

1 blister zawierający 21 tabletek powlekanych.  
3 blistry, każdy zawierający 21 tabletek powlekanych.  
6 blisterów, każdy zawierający 21 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Brak specjalnych wymagań.

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: 17197

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

04.08.2010

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

10.2018