

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

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.
Substancje pomocnicze: laktoza jednowodna 47,17 mg.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana
Okrągła, różowa tabletki powlekana.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Antykoncepcja hormonalna.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Należy przyjmować jedną tabletkę powlekaną codziennie, o tej samej porze dnia (najlepiej wieczorem) przez 21 kolejnych dni, z następującą 7- dniową przerwą w przyjmowaniu tabletek. Po 2-4 dniach od zażycia 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 z odstawienia zakończyło się, czy nadal trwa.

Tabletkę powlekaną 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 kobiet, które nie stosowały antykoncepcji hormonalnej (podczas ostatniego cyklu miesięczkowego)

Przyjmowanie tabletek należy rozpocząć w 1. dniu prawidłowego cyklu miesięczkowego tj. w pierwszym dniu miesiączki. Jeżeli rozpoczęto stosowanie tabletek w pierwszym dniu cyklu, ochrona antykoncepcyjna występuje już pierwszego dnia od zażycia tabletki i utrzymuje się w trakcie 7-dniowej przerwy w przyjmowaniu tabletek.

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

Jeżeli od rozpoczęcia krwawienia miesięczkowego minęło więcej niż 5 dni, pacjentce należy poradzić,

aby poczekała z rozpoczęciem przyjmowania produktu Madinette do czasu wystąpienia kolejnego krwawienia miesięczkowego.

Zmiana z innego środka antykoncepcyjnego na produkt Madinette

Zmiana ze stosowania innego złożonego hormonalnego środka antykoncepcyjnego

Pacjentka powinna rozpocząć stosowanie produktu Madinette w pierwszym dniu po zakończeniu okresu przerwy w stosowaniu tabletek lub okresu 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 zażyć w następnym 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 powinien zostać wykonane następne wstrzyknięcie. W ciągu pierwszych 7 dni przyjmowania tabletek należy stosować dodatkowe barierowe metody antykoncepcyjne.

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 barierowych metod antykoncepcyjnych.

Po porodzie lub 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 antykoncepcyjna nie jest konieczna.

Jeżeli stosowanie produktu rozpoczęte jest później niż po 28 dniach po porodzie, konieczne jest stosowanie dodatkowych barierowych metod antykoncepcyjnych w ciągu pierwszych 7 dni przyjmowania tabletek.

Jeżeli pacjentka odbyła już stosunek płciowy, należy wykluczyć ciążę przed rozpoczęciem stosowania tabletek lub poczekać z rozpoczęciem ich stosowania do pierwszego krwawienia miesięczkowego.

Laktacja (patrz punkt 4.6)

Kobiety karmiące piersią nie powinny stosować produktu Madinette.

Przerwanie przyjmowania produktu Madinette

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

Nieregularne przyjmowanie tabletek

Jeżeli pacjentka zapomni o przyjęciu tabletki, ale zażyje ją **w ciągu 12 godzin**, nie jest konieczne stosowanie dodatkowych barierowych metod antykoncepcyjnych. Należy kontynuować przyjmowanie tabletek jak zazwyczaj.

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. Koniecznych jest 7 dni nieprzerwanego przyjmowania tabletek, aby zachować właściwy stopień zahamowania osi podwzgórzowo-przysadkowo-jajnikowej.

Należy natychmiast zażyć 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 pominęła przyjmowanie tabletek w 1. tygodniu cyklu i w ciągu poprzednich 7 dni (w tym w okresie przerwy w stosowaniu tabletek) doszło do stosunku płciowego, należy rozważyć możliwość zajścia w ciążę. Im więcej tabletek pominięto i im krótszy odstęp czasu do okresu przerwy w stosowaniu tabletek, tym większe ryzyko zajścia w ciążę.

Jeżeli aktualnie wykorzystywane opakowanie zawiera mniej niż 7 tabletek, należy rozpocząć przyjmowanie produktu Madinette z następnego opakowania natychmiast po przyjęciu ostatniej tabletki z aktualnie wykorzystywanego opakowania, tzn. bez zachowywania odstępu bez przyjmowania tabletek pomiędzy kolejnymi opakowaniami. Istnieje prawdopodobieństwo, że do czasu zakończenia drugiego opakowania nie wystąpi krwawienia z odstawienia, jednak może dojść do niewielkiego krwawienia lub plamienia międzymiesiączkowego 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 nie może być zagwarantowana. 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 zachowywania okresu przerwy w stosowaniu leku. Wydłużony okres przyjmowania tabletek można kontynuować tak długo, jak długo jest to potrzebne, do wyczerpania zawartości drugiego opakowania. W czasie wydłużonego cyklu może wystąpić niewielkie krwawienie lub plamienie międzymiesiączkowe. Następnie, po 7-dniowej przerwie, można powrócić do regularnego przyjmowania produktu Madinette.

Aby przesunąć moment wystąpienia miesiączki na inny dzień tygodnia niż ten, w którym krwawienie pojawia się podczas aktualnego przyjmowania tabletek, można zalecić pacjentce, aby skróciła następny okres przerwy w ich stosowaniu o dowolną liczbę dni. Im krótszy ten okres, tym większe ryzyko, że nie pojawi się krwawienie z odstawienia i może wystąpić niewielkie krwawienie lub plamienie międzymiesiączkowe w trakcie stosowania zawartości kolejnego opakowania (podobnie jak w przypadku odsuwania miesiączki na późniejszy termin).

4.3 Przeciwwskazania

Złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych nie wolno stosować w razie występowania wymienionych poniżej stanów. Jeżeli którykolwiek z nich wystąpi po raz pierwszy w trakcie stosowania produktu Madinette, produktu należy natychmiast odstawić:

- występowanie w przeszłości lub obecnie zakrzepicy tętniczej lub żyłnej (takiej, jak zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna, zawał mięśnia sercowego, udar mózgu),
- prodromalne lub początkowe objawy zakrzepicy, zakrzepowego zapalenia żył lub objawy zatoru (np. przemijające niedokrwienie mózgu, dławica piersiowa),
- planowana operacja (przynajmniej 4 tygodnie wcześniej) oraz podczas unieruchomienia, np. po wypadku (np. w opatrunku gipsowym po wypadku),
- cukrzyca powikłana zmianami naczyniowymi,

- zmniejszenie kontroli cukrzycy,
- niekontrolowane nadciśnienie tętnicze lub znaczne zwiększenie ciśnienia tętniczego (wartości ciśnienia tętniczego regularnie większe niż 140/90 mmHg),
- wrodzone lub nabyte predyspozycje do zakrzepicy tętniczej lub żylniej, np. oporność na aktywowane białko C (APC), niedobór antytrombiny III, niedobór białka C, niedobór białka S, hiperhomocysteinemia i obecność przeciwciał antyfosfolipidowych (przeciwciał antykardiolipinowych, antykoagulantu toczniowego),
- zapalenie wątroby, żółtaczka, zaburzenia czynności wątroby, do czasu, gdy parametry czynności wątroby nie powróciły do wartości prawidłowych,
- uogólniony świąd i zastój żółci, szczególnie, gdy wystąpił podczas ostatniej ciąży lub podczas leczenia estrogenami,
- zespół Dubina-Johnsona, zespół Rotor, zaburzenia wydzielania żółci,
- występowanie w przeszłości lub obecnie łagodnych lub złośliwych nowotworów wątroby,
- silny ból w nadbrzuszu, powiększenie wątroby lub objawy krwawienia wewnątrzbrzusznego (patrz punkt 4.8),
- pierwszy lub kolejny epizod porfirii (wszystkich 3 rodzajów, szczególnie porfirii nabytej),
- występowanie obecnie lub w przeszłości guzów zależnych od hormonów, takich jak nowotwory piersi lub macicy,
- ciężkie zaburzenia metabolizmu lipidów,
- występowanie obecnie lub w przeszłości zapalenia trzustki, jeśli przebiegało z ciężką hipertriglicerydemią,
- wystąpienie po raz pierwszy migrenowego bólu głowy lub nasilenie częstości występowania nieprawidłowo ciężkich bólów głowy,
- występowanie w przeszłości migreny z ogniskowymi objawami neurologicznymi (tzw. aura migrenowa),
- ciężkie zaburzenia czuciowe, takie jak zaburzenia widzenia lub słuchu,
- zaburzenia ruchowe (niedowłady),
- zwiększenie częstości występowania drgawek padaczkowych,
- ciężka depresja,
- nasilenie otosklerozy podczas ostatniej ciąży,
- brak krwawienia miesięczkowego bez wyjaśnionej przyczyny,
- przerost endometrium,
- krwawienie z dróg rodnych o nieustalonej etiologii,
- nadwrażliwość na chlormadynonu octan, etynyloestradiol lub którąkolwiek substancję pomocniczą produktu.

Obecność jednego poważnego lub kilku czynników ryzyka zakrzepicy żylniej lub tętniczej może stanowić przeciwwskazanie (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 doustnych 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 doustnych środków antykoncepcyjnych związane jest ze zwiększeniem ryzyka występowania różnych ciężkich chorób, takich jak zawał mięśnia sercowego, powikłania 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 lub cukrzyca.

W razie obecności u pacjentki któregośkolwiek z wymienionych poniżej chorób/czynników ryzyka należy dokonać oceny stosunku korzyści ze stosowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego do związanego z nim ryzyka i omówić wynik tej oceny z pacjentką przed rozpoczęciem stosowania doustnej antykoncepcji. W razie wystąpienia po raz pierwszy lub zaostrzenia któregośkolwiek z wymienionych stanów pacjentka powinna zgłosić się do lekarza prowadzącego. Lekarz musi wtedy zdecydować, czy należy przerwać stosowanie doustnej antykoncepcji.

Powikłania zakrzepowo-zatorowe i inne zaburzenia naczyniowe

Wyniki badań epidemiologicznych wskazują na związek między stosowaniem doustnych leków antykoncepcyjnych i zwiększeniem ryzyka tętniczych i żylnych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych, takich jak zawał mięśnia sercowego, udar mózgu, zakrzepica żył głębokich i zatorowość płucna. Zaburzenia te występują rzadko.

Stosowanie złożonych doustnych produktów leczniczych antykoncepcyjnych pociąga za sobą zwiększenie ryzyka wystąpienia żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych, w porównaniu z osobami nie stosującymi tych produktów. Zwiększone ryzyko żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych jest największe w pierwszym roku stosowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego. Ryzyko to jest mniejsze niż ryzyko żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych, związane z ciążą, które oceniane jest na 60 przypadków na 100 000 ciąż. W 1-2% przypadków żylna choroba zakrzepowo-zatorowa kończy się zgonem.

Nie znany jest wpływ produktu Madinette na ryzyko wystąpienia żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych, w porównaniu do innych złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych.

Czynniki zwiększające ryzyko wystąpienia żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych u pacjentek stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne:

- zaawansowany wiek,
- dodatni wywiad rodzinny (występowanie żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych u jednego z rodzeństwa lub rodziców we względnie młodym wieku). W przypadku podejrzenia dziedzicznej skłonności do tego typu zaburzeń pacjentkę należy skierować do specjalisty, zanim zdecyduje się ona na stosowanie doustnej antykoncepcji.
- długotrwałe unieruchomienie (patrz punkt 4.3),
- otyłość (wskaźnik masy ciała [WMC] $> 30 \text{ kg/m}^2$).

Czynniki zwiększające ryzyko wystąpienia tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych:

- zaawansowany wiek,
- palenie tytoniu,
- dyslipoproteinemia,
- nadciśnienie tętnicze;
- wady zastawkowe serca,
- migotanie przedsionków,
- dodatni wywiad rodzinny (występowanie żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych u jednego z rodzeństwa lub rodziców we względnie młodym wieku). W przypadku podejrzenia dziedzicznej skłonności do tego typu zaburzeń, pacjentkę należy skierować do specjalisty, zanim zdecyduje się ona na stosowanie doustnej antykoncepcji.

Do innych stanów chorobowych, które wpływają na powstawanie zaburzeń ze strony układu krążenia, należą: cukrzyca, toczeń rumieniowaty układowy, zespół hemolityczno-mocznicowy, przewlekła zapalna choroba jelita grubego (choroba Crohna i wrzodziejące zapalenie jelita grubego) i niedokrwistość sierpowatokrwinkowa.

Podczas oceny bilansu korzyści i ryzyka trzeba pamiętać, że odpowiednie leczenie wymienionych zaburzeń może zmniejszać ryzyko powikłań zakrzepowych.

Należy pamiętać o zwiększonym ryzyku wystąpienia zaburzeń zakrzepowo-zatorowych w okresie okołoporodowym.

Nie ustalono jednoznacznie związku pomiędzy zapaleniem żył powierzchownych i (lub) żyłakami a rozwojem żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych.

Możliwe objawy zakrzepicy żylnych lub tętniczych obejmują:

- ból i (lub) obrzęk kończyny dolnej,
- nagły, silny ból w klatce piersiowej, promieniujący, jak i nie promieniujący do lewego ramienia,
- nagłą duszność, nagły kaszel bez określonej przyczyny,
- nietypowy, ciężki, długotrwały ból głowy,
- nagłą częściową lub całkowitą utratę widzenia, podwójne widzenie, niewyraźną mowę lub afazję,
- zawroty głowy, utratę przytomności, której niekiedy towarzyszy ogniskowy napad drgawkowy,
- nagłe osłabienie lub silne drętwienie, ograniczone do jednej połowy ciała lub jednej części ciała,
- zaburzenia ruchowe,
- silny ból brzucha.

Kobiety, stosujące złożone doustne środki antykoncepcyjne należy pouczyć o konieczności powiadomienia lekarza prowadzącego w razie wystąpienia objawów wskazujących na zakrzepicę. W przypadku podejrzenia lub rozpoznania zakrzepicy należy przerwać stosowanie produktu Madinette.

Zwiększenie częstości występowania i nasilenia migrenowych bólów głowy w trakcie przyjmowania złożonych doustnych leków antykoncepcyjnych (co może stanowić zapowiadający objaw zaburzeń naczyniowych mózgu) może wymagać natychmiastowego zaprzestania stosowania złożonego doustnego leku antykoncepcyjnego.

Nowotwory

Wyniki niektórych badań epidemiologicznych wskazują, że długotrwałe stosowanie złożonych doustnych 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 mechanicznych metod antykoncepcji) na rozwój tych zmian (patrz także „Badanie lekarskie”).

W metaanalizie 54 badań epidemiologicznych wykazano, że u kobiet przyjmujących złożone doustne 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 doustnych 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 stosujących w danym momencie lub w przeszłości doustne środki antykoncepcyjne jest niewielki wobec ryzyka wystąpienia raka piersi w ciągu całego życia.

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

Inne stany

U wielu kobiet stosujących doustną antykoncepcję stwierdzano niewielkie zwiększenie ciśnienia tętniczego, jednakże rzadko ma to znaczenie kliniczne. Do tej pory nie potwierdzono związku

między stosowaniem doustnych środków antykoncepcyjnych, a klinicznie objawowym nadciśnieniem tętniczym. Jeżeli w trakcie przyjmowania produktu Madinette rozwinie się istotne klinicznie nadciśnienie, produkt należy odstawić i przystąpić do leczenia nadciśnienia. Można powrócić do stosowania produktu Madinette, gdy terapia przeciwnadciśnieniowa doprowadzi do normalizacji wartości ciśnienia.

U kobiet, u których występowała opryszczka ciężarnych, złożone doustne środki antykoncepcyjne mogą wywołać jej nawrót.

Kobiety z hipertriglicydemią lub takimi zaburzeniami w rodzinie mogą być narażone na zwiększone ryzyko wystąpienia zapalenia trzustki podczas przyjmowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych. W przypadku ostrych lub przewlekłych zaburzeń czynności wątroby stosowanie produktu należy przerwać do momentu normalizacji testów czynności wątroby. Nawrót żółtaczki związanej z zastojem żółci, która występowała w czasie przebytej ciąży bądź podczas przyjmowania hormonów płciowych wymaga zaprzestania stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych.

Złożone doustne środki antykoncepcyjne mogą zmieniać oporność obwodową na insulinę oraz tolerancję glukozy. Dlatego kobiety z cukrzycą należy poddawać starannej obserwacji w trakcie stosowania doustnych leków antykoncepcyjnych.

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

U kobiet z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym podanie egzogennych estrogenów może wywołać lub nasilić objawy obrzęku naczynioruchowego.

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

Specjalne środki ostrożności

Stosowanie estrogenów lub skojarzenia estrogenu z progestagenem może mieć negatywny wpływ na pewne choroby lub stany. Wymagany jest szczególny nadzór kliniczny w przypadku:

- padaczki
- rumienia wielopostaciowego
- tężyczki
- migreny (patrz także punkt 4.3)
- astmy oskrzelowej
- niewydolności serca lub nerek
- płasawicy mniejszej
- cukrzycy (patrz także punkt 4.3)
- zaburzeń czynności wątroby (patrz także punkt 4.3)
- dyslipoproteinemii (patrz także punkt 4.3)
- chorób autoimmunologicznych (w tym tocznia 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
- włókniakowatości macicy

- opryszczki ciążarnych
- depresji (patrz także punkt 4.3)
- przewlekłej zapalnej choroby jelit (choroba Crohn'a, wrzodziejące zapalenie jelita grubego) (patrz także punkt 4.8).

Badanie lekarskie

Przed rozpoczęciem stosowania doustnych środków antykoncepcyjnych należy zebrać pełny wywiad chorobowy i rodzinny pacjentki, mając na uwadze przeciwwskazania (patrz punkt 4.3) oraz czynniki ryzyka (patrz punkt 4.4), a także wykonać badanie lekarskie. Badanie należy powtarzać raz w roku w trakcie stosowania produktu Madinette. Regularne wykonywanie badania jest ważne również, dlatego, że przeciwwskazania (np. przemijające niedokrwienie mózgu) lub czynniki ryzyka (np. żylna lub tętnicze choroby zakrzepowe w wywiadzie rodzinnym) mogą wystąpić po raz pierwszy w trakcie przyjmowania doustnych 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.

Pacjentki należy poinformować, że stosowanie doustnych środków antykoncepcyjnych, w tym produktu Madinette nie chroni przed zakażeniem wirusem HIV (AIDS) ani przed jakimikolwiek innymi chorobami przenoszonymi drogą płciową.

Zmniejszenie skuteczności

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

Zaburzenia cyklu miesięczkowego

Krwawienie lub plamienie międzymiesiączkowe

Podczas stosowania wszystkich złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych może wystąpić nieregularne krwawienie w trakcie cyklu (krwawienie lub plamienia międzymiesiączkowe), zwłaszcza w pierwszych miesiącach stosowania tabletek. Dlatego wykonanie badań mających na celu wyjaśnienie przyczyn jakiegokolwiek krwawienia tego typu należy rozważyć dopiero po okresie adaptacyjnym, który powinien wynosić 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 wykluczenia ciąży lub 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 punkt „(patrz „Nieregularne przyjmowanie tabletek”, „Zalecenia w przypadku wystąpienia wymiotów lub biegunki”, punkt 4.5).

Brak krwawienia z odstawienia

Po 21 dniach przyjmowania produktu zazwyczaj występuje krwawienie z odstawienia. W pojedynczych przypadkach, a szczególnie w pierwszych miesiącach stosowania tabletek, krwawienie z odstawienia może nie wystąpić. Jednakże nie musi to być objawem zmniejszenia skuteczności ochrony antykoncepcyjnej. Jeżeli krwawienie z odstawienia nie wstępuje 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, istnieje niewielkie prawdopodobieństwo ciąży u pacjentki i przyjmowanie produktu Madinette można kontynuować. Jednak, jeżeli zalecenia dotyczące stosowania produktu

Madinette te nie były przestrzegane przed pierwszym brakiem krwawienia z odstawienia lub jeżeli krwawienie nie wystąpiło w dwóch kolejnych cyklach, przed kontynuacją doustnej antykoncepcji należy wykluczyć ciążę.

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

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Interakcje etynyloestradiolu, składnika estrogenowego produktu Madinette z innymi produktami leczniczymi mogą prowadzić do zwiększenia lub zmniejszenia stężenia osoczowego etynyloestradiolu. Jeżeli konieczne jest długotrwale leczenie tymi substancjami czynnymi, należy stosować niehormonalne metody antykoncepcyjne. Zmniejszenie stężenia etynyloestradiolu w osoczu może prowadzić do nasilenia częstości występowania krwawienia międzymiesiączkowego oraz zaburzeń cyklu miesiączkowego oraz zmniejszenia skuteczności antykoncepcyjnej produktu Madinette; zwiększenie stężenia etynyloestradiolu w osoczu może prowadzić do zwiększenia częstości występowania i ciężkości działań niepożądanych.

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

- wszystkie leki, które zwiększają perystaltykę przewodu pokarmowego (np. metoklopramid) lub zmniejszają wchłanianie (np. węgiel aktywowany),
- substancje czynne, indukujące enzymy mikrosomalne wątroby, takie jak ryfampicyna, ryfabutyna, barbiturany, leki przeciwpadaczkowe (np. karbamazepina, fenytoina i topiramet), gryzeofulwina, barbeksaklon, prymidon, modafinyl, niektóre inhibitory proteazy (np. rytonawir) i dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*) (patrz punkt 4.4),
- u niektórych kobiet pewne antybiotyki (takie jak ampicylina, tetracykliny), prawdopodobnie na skutek zmniejszenia krążenia jelitowo-wątrobowego przez estrogeny.

Podczas krótkoterminowego stosowania jakiegokolwiek z tych produktów/substancji czynnych jednocześnie z produktem Madinette należy stosować dodatkową barierową metodę antykoncepcji w trakcie leczenia oraz przez 7 dni po jego zakończeniu. W przypadku substancji zmniejszających stężenie etynyloestradiolu w osoczu na skutek indukcji enzymów mikrosomalnych wątroby, dodatkowa mechaniczna metoda antykoncepcji musi być stosowana przez 28 dni po zakończeniu leczenia.

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

- substancje czynne, takie jak 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.

Etynyloestradiol może wpływać na metabolizm innych substancji:

- poprzez zahamowanie enzymów mikrosomalnych wątroby, co w konsekwencji prowadzi do zwiększenia stężenia w osoczu substancji czynnych, takich jak diazepam (i inne hydroksylowane benzodiazepiny), cyklosporyna, teofilina i prednizolon,
- poprzez indukcję glukuronizacji w wątrobie, co w konsekwencji prowadzi do zmniejszenia stężenia w osoczu, np. klofibratu, paracetamolu, morfiny 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 leków stosowanych ostatnio.

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

Badania laboratoryjne

Stosowanie złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych może wpływać na wyniki niektórych badań laboratoryjnych, w tym badań określających czynność wątroby, nadnerczy i tarczycy, stężenie białek nośnikowych w surowicy krwi (takich jak SHBH, lipoproteiny), parametry metabolizmu węglanów, parametry krzepnięcia oraz fibrynolizy. Rodzaj i występowanie takich zaburzeń zależy częściowo od rodzaju i dawki stosowanych hormonów.

4.6 Ciąża i laktacja

Stosowanie produktu Madinette jest przeciwwskazane w ciąży. Przed zastosowaniem produktu należy wykluczyć ciążę. Jeżeli pacjentka zajdzie w ciążę w trakcie stosowania leku, należy natychmiast przerwać jego stosowanie. Wyniki rozległych badań epidemiologicznych nie wskazują na działanie teratogenne lub na toksyczny wpływ na płód w razie 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 rozród (patrz punkt 5.3), dane kliniczne uzyskane od ponad 330 kobiet eksponowanych na produkt w okresie ciąży nie wskazują na toksyczny wpływ chlormadynonu octanu na płód.

Estrogeny mogą wpływać na laktację, ponieważ mogą one zmniejszać ilość i zmieniać skład mleka kobiecego. Niewielkie ilości steroidów antykoncepcyjnych i (lub) ich metabolitów mogą przenikać 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 mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie wiadomo, czy złożone doustne leki antykoncepcyjne wywierają negatywny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

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, plamienie, 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.

Częstość występowania działań niepożądanych/ Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000)	Bardzo rzadko (<1/10 000)
Zaburzenia układu immunologicznego			nadwrażliwość na lek, w tym skórne reakcje alergiczne		
Zaburzenia psychiczne		nastrój depresyjny, nerwowość			
Zaburzenia układu		zawroty			

nerwowego		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, zakrzepica żylna*	
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności	wymioty	ból brzucha, wzdęcia, biegunka		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		trądzik	zaburzenia pigmentacji, ostuda, łysienie suchość skóry	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 rozdroczego i piersi	upławy z pochwy, bolesne miesiączkowa- nie, brak miesiączki	ból w podbrzuszu	mlekoktok, gruczołako- włókniaki piersi, kandydoza narządów rodnych,	powiększenie piersi, zapalenie pochwy i sromu, krwotok miesiączkowy, zespół napięcia przedmiesiącz- kowego	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		drażliwość, zmęczenie, obrzęki, zwiększenie masy ciała	zmniejszenie libido, nadmierne pocenie się	zwiększenie apetytu	
Badania diagnostyczne		zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi	zmiany lipidów krwi, w tym hipetriglicery- demia		

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

- stosowanie złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych związane jest ze zwiększeniem ryzyka wystąpienia żylnych i tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych (takich jak zakrzepica żylna, zator tętnicy płucnej, udar i zawał mięśnia sercowego). Ryzyko to może być dodatkowo zwiększone przez inne czynniki (patrz punkt 4.4),
- w niektórych badaniach dotyczących długotrwałego stosowania złożonych doustnych 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 Cohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, patrz także punkt 4.4).

Odnośnie innych poważnych działań niepożądanych, jak nowotwory szyjki macicy lub piersi, patrz punkt 4.4

4.9 Przedawkowanie

Brak informacji dotyczących ciężkich, szkodliwych skutków przedawkowania. Mogą wystąpić następujące objawy: nudności, wymioty oraz niewielkie krwawienie z pochwy, szczególnie u młodych dziewcząt. 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: progestageny i estrogeny, produkt złożony. Kod ATC: G03AA

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

Najmniejsza dobową dawką chlormadynonu octanu, konieczna 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 produktów antykoncepcyjnych.

Wskaźnik Pearl'a	Liczba ciąż	Wskaźnik Pearl'a	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 układowa chlormadynonu octanu jest duża, ponieważ nie podlega on metabolizmowi pierwszego przejścia. Maksymalne stężenie w osoczu osiągane 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 do glukuronidów i siarczanów powstaje wiele różnych metabolitów. Głównymi metabolitami występującymi w osoczu ludzkim są 3 α - i 3 β -hydroksychlormadynonu octan, którego biologiczny okres półtrwania nie różni się znacząco od okresu półtrwania niemetalizowanego chlormadynonu octanu. 3-hydroksymetabolit wykazuje podobne działanie antyandrogenowe, jak chlormadynonu octan. Metabolity występują w postaci koniugatów głównie w moczu. Po rozkładzie enzymatycznym głównym metabolitem jest 2 α -hydroksychlormadynonu octan, a także 3-hydroksymetabolity i dihydroksymetabolity.

Wydalenie

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 wydalone są przez nerki i z kałem w prawie równych ilościach.

Etynyloestradiol

Wchłanianie

Po podaniu doustnym etynyloestradiol wchłania się szybko i całkowicie a średnie stężenie w surowicy osiągane jest po około 1,5 godziny. Bezwzględna dostępność biologiczna wynosi około 40% ze względu na zjawisko koniugacji przedukładowej oraz efekt 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 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 przemianie przedukładowej zarówno w błonach śluzowych dwunastnicy, jak i w wątrobie. Glukuronidy obecne są głównie w moczu, w kale stwierdza się głównie siarczany.

Wydalenie

Średni okres półtrwania etynyloestradiolu w osoczu wynosi około 12-14 godzin. Etynyloestradiol jest wydalany przez nerki i z kałem w stosunku 2:3. Siarczan 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 estrogenów u zwierząt jedynie w ograniczonym stopniu można odnieść do stosowania estrogenów u ludzi. U zwierząt doświadczalnych, etynyloestradiol, syntetyczny estrogen który jest częstym składnikiem doustnych 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/dobę). Znaczenie tych odkryć dla człowieka nie jest jasne.

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego i toksycznego wpływu na reprodukcję, nie ujawniają 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

18 miesięcy.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu (PVC/PE/PVDC/Aluminium).
Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

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 rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania.

Brak szczególnych wymagań.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

SUN-FARM Sp. z o.o, Człkówka 75, 05-340 Kołbiel, Polska

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 17197

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA 2010-08-04

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO 2010-08-04