

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Midiana, 3 mg + 0,03 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletkę zawiera 3 mg drospirenonu i 0,03 mg etynyloestradiolu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda tabletkę powlekana zawiera 48,17 mg laktozy jednowodnej oraz 0,070 mg lecytyny sojowej

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletkę powlekane

Okrągła, obustronnie wypukła tabletkę powlekana koloru białego lub prawie białego z napisem „G63” wytłoczonym po jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Antykoncepcja doustna.

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

4.2 Dawkowanie i sposób podania

Sposób podania

Podanie doustne

Dawkowanie

Jak stosować produkt leczniczy Midiana

Tabletkę należy przyjmować codziennie, mniej więcej o tej samej porze dnia, w kolejności wskazanej na opakowaniu blistrowym, popijając w razie potrzeby niewielką ilością płynu. Należy przyjmować jedną tabletkę dziennie przez kolejnych 21 dni. Każde następne opakowanie należy rozpoczynać po 7-dniowej przerwie, podczas której nie przyjmuje się tabletek i zwykle występuje krwawienie z odstawienia. Krwawienie z odstawienia rozpoczyna się przeważnie po 2-3 dniach od przyjęcia ostatniej tabletkę i może się nie zakończyć przed rozpoczęciem następnego opakowania.

Jak rozpocząć stosowanie produktu leczniczego Midiana

- *W przypadku braku antykoncepcji hormonalnej (w ostatnim miesiącu):*

Przyjmowanie tabletek należy rozpocząć w pierwszym dniu naturalnego cyklu miesięczkowego (tzn. w pierwszym dniu krwawienia miesięczkowego).

- *Zmiana z innego złożonego hormonalnego środka antykoncepcyjnego (złożony doustny środek antykoncepcyjny, terapeutyczny system dopochwowy lub system transdermalny):*

Kobieta powinna rozpocząć stosowanie produktu leczniczego Midiana w następnym dniu po przyjęciu ostatniej tabletki aktywnej (ostatniej tabletki zawierającej substancje czynne) poprzednio stosowanego złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego, ale nie później niż w dniu następującym po zwyczajowej przerwie w stosowaniu tabletek lub po okresie stosowania tabletek placebo poprzednio stosowanego złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego. W przypadku stosowania terapeutycznego systemu dopochwowego lub systemu transdermalnego, kobieta powinna zacząć przyjmować produkt leczniczy Midiana w dniu usunięcia poprzedniego środka antykoncepcyjnego, ale najpóźniej w dniu, na który przypadałoby kolejne zastosowanie poprzednio stosowanego produktu leczniczego.

- *Zmiana z metody wyłącznie progestagenowej (tabletki zawierające wyłącznie progestagen, iniekcje, implant) lub systemu domacicznego uwalniającego progestagen (IUS):*

Kobieta może przestawić się ze stosowania tabletek zawierających tylko progestagen w dowolnym dniu cyklu (przy stosowaniu implantu lub systemu domacicznego w dniu ich usunięcia, przy stosowaniu produktu leczniczego w postaci iniekcji w dniu, na który przypadałaby kolejna iniekcja), jednak w takich przypadkach należy zalecić pacjentce dodatkowe stosowanie barierowej metody antykoncepcji przez pierwsze 7 dni przyjmowania tabletek.

- *Po poronieniu w pierwszym trymestrze ciąży:*

Kobieta może rozpocząć przyjmowanie tabletek natychmiast. W takim przypadku nie jest konieczne stosowanie dodatkowych metod antykoncepcyjnych.

- *Po porodzie lub poronieniu w drugim trymestrze ciąży:*

Kobiecie należy poradzić, aby rozpoczęła stosowanie produktu leczniczego Midiana między 21. a 28. dniem po porodzie lub po poronieniu w drugim trymestrze ciąży. Jeżeli przyjmowanie produktu leczniczego rozpocznie się później, należy doradzić kobiecie stosowanie dodatkowo barierowej metody antykoncepcji w ciągu pierwszych 7 dni. Jednak jeśli przed rozpoczęciem stosowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego miał miejsce stosunek seksualny, należy wykluczyć ciążę lub odczekać do czasu wystąpienia pierwszego krwawienia miesięczkowego.

Kobiety karmiące piersią, patrz punkt 4.6.

Postępowanie w przypadku pominięcia tabletek

Jeśli upłynęło **mniej niż 12 godzin** od czasu planowanego przyjęcia tabletki antykoncepcyjnej, skuteczność ochrony antykoncepcyjnej nie ulega zmniejszeniu. Kobieta powinna przyjąć tabletkę tak szybko, jak to jest możliwe, a kolejne tabletki powinna przyjmować o zwykłej porze.

Jeśli upłynęło **więcej niż 12 godzin** od czasu planowanego przyjęcia tabletki antykoncepcyjnej, skuteczność ochrony antykoncepcyjnej może być zmniejszona. Postępowanie w przypadku pominięcia tabletek może przebiegać według dwóch podstawowych zasad:

1. Przerwa w przyjmowaniu tabletek nie powinna być nigdy dłuższa niż 7 dni;
2. Aby osiągnąć właściwy stopień zahamowania osi podwzgórze-przysadka-jajniki, konieczne jest nieprzerwane przyjmowanie tabletek przez 7 dni.

Zgodnie z tym w codziennej praktyce lekarskiej można udzielić następujących wskazówek:

- *Tydzień 1*

Kobieta powinna przyjąć ostatnią pominiętą tabletkę, tak szybko, jak tylko sobie o tym przypomni, na wet jeżeli oznacza to jednoczesne przyjęcie dwóch tabletek. Następnie powinna kontynuować przyjmowanie tabletek o zwykłej porze. Ponadto powinna stosować metodę barierową, np. prezerwatywę, przez

następne 7 dni. Jeżeli w ciągu poprzednich 7 dni doszło do stosunku, należy uwzględnić możliwość zajścia w ciążę. Im więcej pominięto tabletek i im krótszy odstęp czasu między ich pominięciem a regularnym okresem przerwy w przyjmowaniu tabletek, tym większe jest ryzyko zajścia w ciążę.

- *Tydzień 2*

Kobieta powinna przyjąć ostatnią pominiętą tabletkę, tak szybko, jak tylko sobie o tym przypomni, nawet jeżeli oznacza to jednoczesne przyjęcie dwóch tabletek. Następnie powinna kontynuować przyjmowanie tabletek o zwykłej porze. Jeżeli w ciągu 7 dni poprzedzających pominięcie pierwszej tabletki kobieta przyjmowała tabletki prawidłowo, nie jest konieczne stosowanie dodatkowych środków antykoncepcyjnych. Jeżeli jednak pacjentka zapomniała o przyjęciu więcej niż 1 tabletki, należy jej doradzić, aby stosowała dodatkową metodę antykoncepcji przez 7 dni.

- *Tydzień 3*

Istnieje znaczne ryzyko zmniejszenia skuteczności metody ze względu na zbliżającą się 7-dniową przerwę w przyjmowaniu tabletek. Jednak odpowiednie dostosowanie schematu dawkowania może zapobiec zmniejszeniu skuteczności antykoncepcyjnej produktu leczniczego. Zastosowanie jednego z dwóch sposobów postępowania, przedstawionych poniżej sprawia, że nie ma konieczności używania dodatkowych metod antykoncepcyjnych, pod warunkiem, że przez 7 dni poprzedzających pominięcie tabletki, produkt leczniczy stosowano w sposób właściwy. W przeciwnym razie należy poinformować pacjentkę o potrzebie zastosowania pierwszego z zaproponowanych sposobów postępowania oraz jednocześnie stosowanie dodatkowej metody antykoncepcji przez kolejne 7 dni.

1. Kobieta powinna przyjąć ostatnią pominiętą tabletkę, tak szybko, jak tylko sobie o tym przypomni, nawet jeżeli oznacza to jednoczesne przyjęcie dwóch tabletek. Następnie, powinna kontynuować przyjmowanie tabletek o zwykłej porze. Po zakończeniu bieżącego blistra należy od razu rozpocząć przyjmowanie tabletek z kolejnego opakowania blistrowego bez robienia przerwy między opakowaniami. Do czasu zakończenia stosowania tabletek z drugiego opakowania nie powinno wystąpić krwawienie z odstawienia, jednak podczas dni, kiedy kobieta przyjmuje tabletki, może wystąpić plamienie lub krwawienie śródcykliczne.
2. Można również zalecić kobiecie, aby przerwała przyjmowanie tabletek z bieżącego blistra. Pacjentka powinna przerwać przyjmowanie tabletek na 7 dni, wliczając w to dni, w których pominęła tabletki, a następnie powinna kontynuować przyjmowanie tabletek z kolejnego opakowania.

Jeżeli kobieta pominęła tabletki i następnie nie wystąpi u niej krwawienie z odstawienia podczas pierwszej normalnej przerwy w stosowaniu tabletek, należy uwzględnić możliwość ciąży.

Zalecenia w przypadku zaburzeń żołądkowo-jelitowych

W przypadku wystąpienia ciężkich zaburzeń żołądkowo-jelitowych (np. wymioty i biegunka), wchłanianie produktu leczniczego może nie być całkowite i należy stosować dodatkowe metody antykoncepcyjne.

W razie wystąpienia wymiotów w ciągu 3-4 godzin po przyjęciu tabletki, należy przyjąć nową (dodatkową) tabletkę tak szybko, jak to możliwe. Jeżeli jest to możliwe, nową tabletkę należy przyjąć przed upływem 12 godzin od zwykłej pory przyjęcia tabletki. Jeżeli upłynie więcej niż 12 godzin, należy zastosować zalecenia dotyczące pominięcia tabletki, patrz punkt 4.2 „Postępowanie w przypadku pominięcia tabletki”. Jeżeli kobieta nie chce zmieniać dotychczasowego schematu stosowania tabletek, powinna przyjąć dodatkową(-e) tabletkę(-i) z innego opakowania.

Jak opóźnić wystąpienie krwawienia z odstawienia

Aby opóźnić czas wystąpienia krwawienia z odstawienia, kobieta powinna rozpocząć kolejne opakowanie produktu leczniczego Midiana z pominięciem przerwy w przyjmowaniu tabletek. Stosowanie tabletek można kontynuować tak długo, jak długo jest to potrzebne, aż do zakończenia drugiego opakowania.

W czasie wydłużonego w ten sposób cyklu może wystąpić krwawienie śródcykliczne lub plamienie. Następnie, po normalnej 7-dniowej przerwie w przyjmowaniu tabletek, należy wznowić przyjmowanie produktu leczniczego Midiana.

Kobietom, które zamierzają przesunąć dzień wystąpienia krwawienia z odstawienia na inny dzień tygodnia niż w aktualnie stosowanym schemacie dawkowania, można zalecić skrócenie najbliższej przerwy w przyjmowaniu tabletek o dowolną liczbę dni. Im krótsza przerwa, tym większe ryzyko braku krwawienia z odstawienia oraz możliwości wystąpienia krwawienia śródcyklicznego lub plamienia podczas przyjmowania tabletek z kolejnego opakowania (podobnie jak w przypadku opóźnienia krwawienia z odstawienia).

Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy Midiana jest wskazany do stosowania wyłącznie u pacjentek po pierwszej miesiączce. Dane epidemiologiczne zebrane od ponad 2000 nastoletnich pacjentek w wieku poniżej 18 lat nie wskazują na różnice dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności w tej grupie wiekowej w porównaniu z kobietami w wieku powyżej 18 lat.

4.3 Przeciwwskazania

Złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych nie należy stosować w razie występowania następujących stanów. Jeśli którykolwiek z podanych stanów pojawi się po raz pierwszy podczas stosowania złożonego hormonalnego środka antykoncepcyjnego należy natychmiast przerwać przyjmowanie tego produktu leczniczego.

Złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych nie należy stosować w następujących przypadkach:

- Występowanie lub ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ang. venous thromboembolism, VTE)
 - Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa - czynna (leczona przeciwzakrzepowymi produktami leczniczymi) lub przebyta żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa, np. zakrzepica żył głębokich (ang. deep venous thrombosis, DVT), zatorowość płucna (ang. pulmonary embolism, PE).
 - Znana dziedziczna lub nabyta predyspozycja do występowania żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej np. oporność na aktywowane białko C (ang. activated protein C, APC) (w tym 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 toczniowy).
 - Migrena z ogniskowymi objawami neurologicznymi w wywiadzie.
 - Wysokie ryzyko zaburzeń zakrzepowo-zatorowych tętnic z powodu występowania wielu czynników ryzyka (patrz punkt 4.4) lub występowania jednego z poważnych czynników ryzyka, takich jak:
 - Cukrzyca z powikłaniami naczyniowymi,
 - Ciężkie nadciśnienie tętnicze,
 - Ciężka dyslipoproteinemia.
- Ciężka choroba wątroby obecnie lub w wywiadzie, do momentu powrotu wyników prób czynnościowych wątroby do wartości prawidłowych;
- Ciężka lub ostra niewydolność nerek

- Aktualne lub przebyte nowotwory wątroby (łagodne lub złośliwe)
- Obecność lub podejrzenie nowotworów złośliwych, zależnych od steroidów płciowych (np. nowotwory narządów płciowych lub piersi)
- Krwawienie z dróg rodnych o nieustalonej etiologii
- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- Nadwrażliwość na orzeszki ziemne lub soję.

Produkt leczniczy Midiana jest przeciwwskazany do jednoczesnego stosowania z produktami leczniczymi zawierającymi ombitaswir/parytaprewir/rytonawir i dazabuwir, z produktami leczniczymi zawierającymi glekaprewir/pibrentaswir lub sofosbuwir/welpataswir/woksylaprewir (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ostrzeżenia

- Jeśli występuje którykolwiek z poniższych stanów lub czynników ryzyka, należy omówić z pacjentką zasadność stosowania produktu leczniczego Midiana.
- 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 Midiana.
- W przypadku podejrzenia lub potwierdzenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej lub tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych należy przerwać stosowanie złożonego hormonalnego środka antykoncepcyjnego. W przypadku rozpoczęcia leczenia przeciwzakrzepowego należy wdrożyć odpowiednią, alternatywną metodę antykoncepcji ze względu na działanie teratogenne leków przeciwzakrzepowych (pochodne kumaryny).
- Zaburzenia krążenia

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 leczniczych zawierających lewonorgestrel, norgestimiat lub noretisteron jest związane z najmniejszym ryzykiem żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Stosowanie innych produktów leczniczych, takich jak produkt leczniczy Midiana może być związane z dwukrotnie większym ryzykiem. Decyzja o zastosowaniu produktu leczniczego spoza grupy najmniejszego 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 z produktem leczniczym Midiana, 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, że ryzyko zwiększa się, gdy złożone hormonalne środki antykoncepcyjne są przyjmowane ponownie po przerwie w stosowaniu wynoszącej 4 tygodnie lub więcej.**

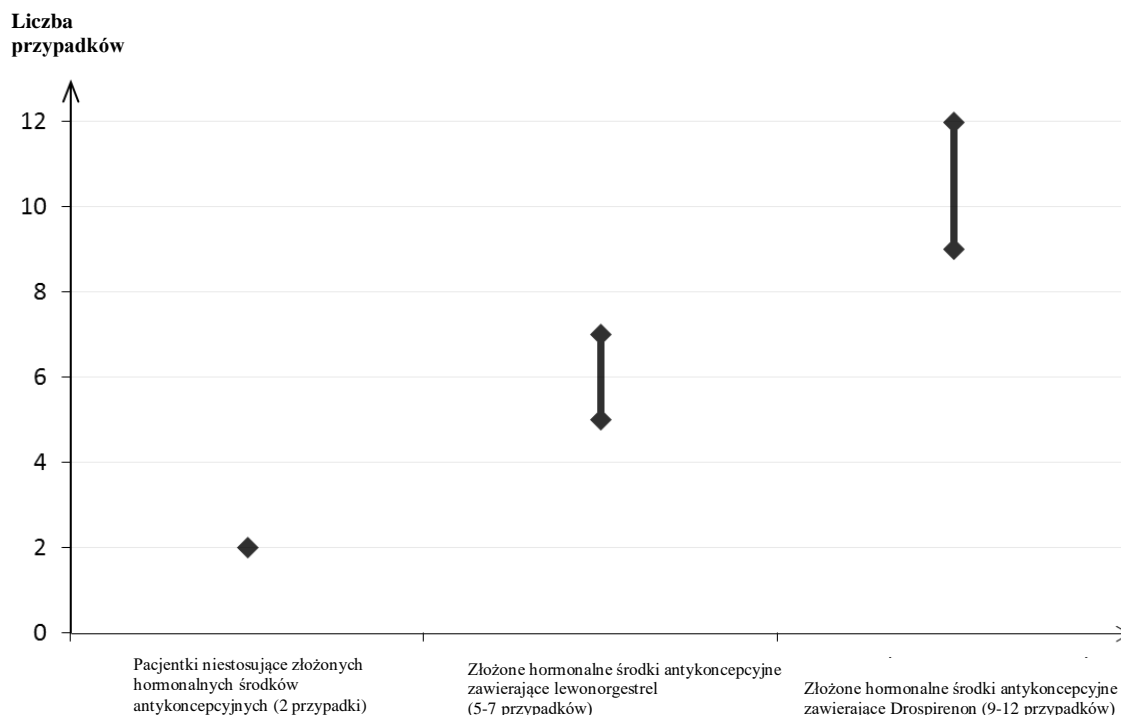
U około 2 na 10 000 kobiet, które nie stosują złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych i nie są w ciąży, w okresie roku rozwinię się żylna choroba zakrzepowo-zatorowa. Jakkolwiek, ryzyko to może być znacznie wyższe, w zależności od czynników ryzyka występujących u danej pacjentki (patrz poniżej).

Szacuje się¹, że spośród 10 000 kobiet, które stosują złożone hormonalne środki antykoncepcyjne zawierające drospirenon, u około 9 do 12 kobiet w okresie roku rozwinie się żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, w porównaniu do około 6² kobiet stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne zawierające lewonorgestrel.

W obydwu sytuacjach, liczba przypadków żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych przypadających na okres roku jest mniejsza niż oczekiwana liczba przypadków u kobiet w ciąży lub w okresie poporodowym.

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa może być śmiertelna w 1-2% przypadków.

Liczba przypadków żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych przypadających na 10 000 kobiet w okresie roku



U pacjentek stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne niezwykle rzadko zgłaszano przypadki zakrzepicy w innych naczyniach krwionośnych, np. wątrobowych, krezkowych, nerkowych lub w żyłach i tętnicach siatkówki.

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).

¹ Częstość została oszacowana na podstawie wszystkich dostępnych danych epidemiologicznych, z wykorzystaniem relatywnego ryzyka dla różnych produktów leczniczych w porównaniu do złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych zawierających lewonorgestrel.

² Punkt środkowy z zakresu od 5 do 7 na 10 000 kobiet w okresie 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.

Stosowanie produktu leczniczego Midiana jest przeciwwskazane, jeśli u pacjentki występuje jednocześnie kilka czynników ryzyka, zwiększających ryzyko zakrzepicy żyłnej (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 żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Jeśli ocena stosunku korzyści do ryzyka jest negatywna, nie należy przepisywać złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych (patrz punkt 4.3).

Tabela: Czynniki ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej

Czynnik ryzyka	Uwagi
Otyłość (wskaźnik masy ciała (BMI) powyżej 30 kg/m ²)	Ryzyko istotnie zwiększa się ze wzrostem BMI. Jest to szczególnie istotne do oceny, jeśli występują również inne czynniki ryzyka.
Długotrwałe unieruchomienie, rozległy zabieg operacyjny, jakikolwiek zabieg operacyjny w obrębie kończyn dolnych lub miednicy, zabieg neurochirurgiczny lub poważny uraz	W powyższych sytuacjach zaleca się przerwanie stosowania tabletek na co najmniej 4 tygodnie przed planowanym zabiegiem chirurgicznym i nie wznawianie stosowania produktu leczniczego 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 Midiana nie przzerwano odpowiednio wcześniej.
Uwaga: tymczasowe unieruchomienie, w tym podróż samolotem >4 godzin może również stanowić czynnik ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, szczególnie u kobiet ze współistniejącymi innymi czynnikami ryzyka.	
Dodatni wywiad rodzinny (występowanie żylnych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych u rodzeństwa bądź rodziców, szczególnie w stosunkowo młodym wieku, np. przed 50 rokiem życia).	Jeśli podejrzewa się predyspozycję genetyczną, przed podjęciem decyzji o stosowaniu złożonego hormonalnego środka antykoncepcyjnego kobieta powinna zostać skierowana na konsultację u specjalisty
Inne schorzenia związane z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową	Nowotwór, toczeń rumieniowaty układowy, zespół hemolityczno-mocznicowy, przewlekłe zapalne choroby jelit (np. choroba Leśniowskiego-Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego) oraz niedokrwistość sierpowatokrwinkowa
Wiek	Szczególnie w wieku powyżej 35 lat

Nie osiągnięto konsensusu, co do możliwej roli żyłaków oraz zakrzepowego zapalenia żył powierzchniowych na wystąpienie lub progresję żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej.

Należy uwzględnić zwiększone ryzyko wystąpienia choroby zakrzepowo-zatorowej w ciąży oraz w szczególności w 6-tygodniowym okresie poporodowym („Ciąża i laktacja” patrz punkt 4.6).

Objawy żyłnej 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;
- zwiększona temperatura w zmienionej chorobowo nodze; czerwona lub przebarwiona skóra nogi.

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

- nagły napad niewyjaśnionego spłycenia oddechu lub przyspieszenia oddechu;
- nagły napad kaszlu, który może być połączony z krwiopluciem;
- ostry ból w klatce piersiowej;
- ciężkie zamroczenie lub zawroty głowy;
- przyspieszone lub nieregularne bicie serca.

Niektóre z tych objawów (np. „spłycenie oddechu”, „kaszel”) są niespecyficzne i mogą być niepoprawnie zinterpretowane jako występujące częściej lub mniej poważne stany (np. zakażenia układu oddechowego).

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

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

Ryzyko tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych

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

Czynniki ryzyka tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych

Ryzyko wystąpienia tętniczych 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 Midiana jest przeciwwskazane, jeżeli u pacjentki występuje jeden poważny lub jednocześnie kilka czynników w ryzyka tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych, które stawiają pacjentkę w grupie wysokiego ryzyka zakrzepicy tętniczej (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 tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych

Czynnik ryzyka	Uwagi
Wiek	Szczególnie w wieku powyżej 35 lat
Palenie	Należy dokładnie pouczyć kobiety, aby nie paliły, jeśli zamierzają stosować złożone hormonalne środki antykoncepcyjne. Kobiety w wieku powyżej 35 lat, które nie zaprzestały palenia, należy dokładnie pouczyć, aby stosowały inną metodę antykoncepcji.
Nadciśnienie tętnicze	
Otyłość (wskaźnik masy ciała (BMI) powyżej 30 kg/m ²);	Ryzyko istotnie wzrasta wraz ze wzrostem BMI. Jest to szczególnie ważne dla kobiet, u których występują również inne czynniki ryzyka
Dodatni wywiad rodzinny (występowanie tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych u rodzeństwa)	Jeśli podejrzewa się predyspozycję genetyczną, przed podjęciem decyzji o stosowaniu złożonego hormonalnego środka antykoncepcyjnego kobieta

bądź rodziców, szczególnie w stosunkowo młodym wieku, np. przed 50 rokiem życia).	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 zdrętwienie 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 sugerujące, że zdarzenie jest przemijającym napadem niedokrwiennym (ang. *transient ischaemic attack*, TIA).

Objawy zawału serca (ang. *myocardial infarction*, MI) mogą być następujące:

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

● Nowotwory

Wyniki niektórych badań epidemiologicznych wskazują, że długotrwałe stosowanie (>5 lat) złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych zwiększa ryzyko wystąpienia raka szyjki macicy. Nie wiadomo, do jakiego stopnia na wyniki te wpływają np. zachowania seksualne lub inne czynniki takie jak zakażenie wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV).

W metaanalizie 54 badań epidemiologicznych wykazano nieznaczne zwiększenie ryzyka względnego (ang. *Relative Risk*, RR = 1,24) rozpoznania raka piersi u kobiet, stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne. Zwiększone ryzyko stopniowo zanika w ciągu 10 lat od zakończenia stosowania doustnych środków antykoncepcyjnych. Ponieważ rak piersi rzadko występuje u kobiet, które nie ukończyły 40 lat, zwiększenie liczby rozpoznań tego nowotworu u kobiet aktualnie lub niedawno stosujących złożony doustny środek antykoncepcyjny jest niewielkie w stosunku do całkowitego ryzyka wystąpienia raka piersi. Wspomniane badania nie dostarczają dowodów na istnienie związku przyczynowo-skutkowego. Obserwowany wzorec zwiększenia ryzyka może wynikać z wcześniejszego rozpoznania raka piersi u kobiet, stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne, działania biologicznego złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych lub obu tych czynników łącznie. Zdiagnozowane przypadki raka sutka u kobiet, które kiedykolwiek stosowały antykoncepcję doustną

wykazują zwykle mniejszy stan zaawansowania klinicznego w porównaniu z kobietami, które nigdy nie stosowały tych środków.

U pacjentek stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne rzadko opisywano występowanie łagodnych nowotworów wątroby oraz, z jeszcze mniejszą częstością, złośliwych nowotworów wątroby. W pojedynczych przypadkach, nowotwory tego typu prowadziły do wystąpienia zagrażających życiu krwotoków do jamy brzusznej. Dlatego w rozpoznaniu różnicowym, w razie wystąpienia silnego bólu w nadbrzuszu, powiększenia wątroby lub objawów krwotoku do jamy brzusznej u kobiet przyjmujących złożone doustne środki antykoncepcyjne należy rozważyć nowotwór wątroby.

Stosowanie złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych w większych dawkach (0,05 mg etynyloestradolu) zmniejsza ryzyko wystąpienia raka endometrium oraz jajnika. Nie potwierdzono, czy dotyczy to również złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych zawierających mniejsze dawki estrogenów.

- Inne zaburzenia

Obniżony nastrój i depresja to dobrze znane działania niepożądane stosowania hormonalnych środków antykoncepcyjnych (patrz punkt 4.8). Depresja może mieć ciężki przebieg i jest dobrze znanym czynnikiem ryzyka zachowań samobójczych i samobójstw. Jeśli u pacjentki wystąpią zmiany nastroju lub objawy depresji, również krótko po rozpoczęciu leczenia, zaleca się, aby skonsultowała się z lekarzem.

Składnikiem progestagenowym zawartym w tym produkcie leczniczym jest substancja o działaniu antagonistycznym wobec aldosteronu, o właściwościach oszczędzających potas. W większości przypadków nie należy spodziewać się zwiększenia stężenia potasu. Jednak w jednym badaniu klinicznym dotyczącym pacjentek z niewielkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek, stosujących jednocześnie produkty lecznicze oszczędzające potas stwierdzono niewielkie, nieznaczne zwiększenie stężenia potasu w surowicy w trakcie przyjmowania drospirenonu. Dlatego zaleca się kontrolę stężenia potasu w surowicy podczas pierwszego cyklu leczenia pacjentek z niewydolnością nerek oraz stężeniem potasu, przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego, w pobliżu górnej granicy normy, szczególnie w przypadku jednoczesnego stosowania produktów leczniczych oszczędzających potas. Patrz również punkt 4.5.

U kobiet z hipertriglicydemią lub pozytywnym wywiadem rodzinnym w kierunku hipertriglicydemii może występować zwiększone ryzyko zapalenia trzustki podczas stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych.

Pomimo, że u wielu kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne opisywano niewielkie zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi, jednak przypadki istotnego klinicznie zwiększenia ciśnienia tętniczego opisywano rzadko. Jedynie w tych rzadkich przypadkach uzasadnione jest zaprzestanie stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych. Jeżeli, podczas stosowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego u kobiety z wcześniej występującym nadciśnieniem tętniczym, stwierdza się stale zwiększone ciśnienie tętnicze lub znaczne zwiększenie ciśnienia tętniczego, odporne na leczenie przeciwnadciśnieniowe, konieczne jest zaprzestanie stosowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego. W uzasadnionych przypadkach można ponownie rozpocząć stosowanie złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych u pacjentek, u których pod wpływem leczenia przeciwnadciśnieniowego uzyskano normalizację wartości ciśnienia tętniczego krwi.

Występowanie następujących stanów lub zaostrzenie ich przebiegu opisywano zarówno w okresie ciąży, jak i podczas stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych, jednak nie potwierdzono ich związku ze stosowaniem złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych: żółtaczką i (lub) świąd, związany z zastojem żółci, kamica żółciowa, porfiria, toczeń rumieniowaty układowy, zespół hemolityczno-mocznicowy, płasawica Sydenhama, opryszczka ciężarnych, utrata słuchu związana z otosklerozą.

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

Ostre lub przewlekłe zaburzenia czynności wątroby mogą wymagać przerwania stosowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego do czasu normalizacji parametrów czynności wątroby. Nawrót żółtaczki cholestatycznej i (lub) świądu, związanego z zastojem żółci, które uprzednio występowały w czasie ciąży lub podczas przyjmowania steroidów płciowych wymaga zaprzestania stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych.

Pomimo, że złożone doustne środki antykoncepcyjne mogą wpływać na insulinooporność tkanek obwodowych oraz na tolerancję glukozy, nie dowiedziono konieczności zmiany schematu leczenia u pacjentek z cukrzycą, stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne o małych dawkach (zawierające <0,05 mg etynyloestradiolu). Jednak pacjentki z cukrzycą powinny być poddane dokładnej obserwacji, szczególnie w początkowym okresie stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych.

Podczas stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych opisywano przypadki zaostrzenia przebiegu depresji endogennej, padaczki, choroby Leśniowskiego-Crohna oraz wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.

Niekiedy może wystąpić ostuda, szczególnie u kobiet, u których w przeszłości wystąpiła ostuda ciążowa. Kobiety z tendencją do występowania ostudy powinny unikać ekspozycji na promieniowanie słoneczne lub ultrafioletowe podczas stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych.

Wymagane badania lekarskie

Przed rozpoczęciem lub wznowieniem stosowania produktu leczniczego Midiana 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). Ważne jest zwrócenie uwagi kobiety na informacje dotyczące zakrzepicy żył i tętnic, w tym na ryzyko stosowania produktu leczniczego Midiana w porównaniu z innymi złożonymi hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi, objawy żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej oraz zaburzeń zakrzepowo-zatorowych tętnic, znane czynniki ryzyka oraz co należy robić w przypadku podejrzenia zakrzepicy.

Należy 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 praktyki 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

Skuteczność złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych może ulec zmniejszeniu w przypadku, np. pominięcia tabletek (patrz punkt 4.2), zaburzeń żołądkowo-jelitowych (patrz punkt 4.2) lub jednoczesnego stosowania innych produktów leczniczych (patrz punkt 4.5).

Zmniejszona kontrola cyklu

Podczas stosowania wszystkich złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych mogą wystąpić nieregularne krwawienia (plamienia lub krwawienia śródcykliczne), szczególnie w pierwszych miesiącach stosowania tych produktów leczniczych. Dlatego ocena nieregularnych krwawień może być miarodajna dopiero po upływie okresu adaptacyjnego trwającego około 3 cykle.

Jeżeli nieregularne krwawienia utrzymują się lub występują po poprzednio regularnych cyklach, należy rozważyć występowanie przyczyn niehormonalnych i przeprowadzić odpowiednią diagnostykę w celu wykluczenia nowotworów złośliwych lub ciąży. Może to obejmować łyżeczkowanie jamy macicy.

U niektórych kobiet w czasie przerwy w stosowaniu tabletek może nie wystąpić krwawienie z odstawienia. Jeżeli złożony doustny środek antykoncepcyjny przyjmowano zgodnie z zaleceniami przedstawionym w punkcie 4.2, prawdopodobieństwo ciąży jest niewielkie. Tym niemniej jeżeli kobieta nie stosowała złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego zgodnie z zaleceniami, a w czasie przerwy w przyjmowaniu tabletek nie wystąpiło krwawienie z odstawienia lub jeżeli nie wystąpiły dwa kolejne krwawienia z odstawienia, należy wykluczyć ciążę przed kontynuacją stosowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego.

Substancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy zawiera 48,17 mg laktozy. Pacjentki z rzadką, dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy lub zaburzeniami wchłaniania glukozy-galaktozy, nie powinny stosować tego produktu leczniczego.

Ten produkt leczniczy zawiera 0,070 mg lecytyny sojowej. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów, u których stwierdzono alergię na orzeszki ziemne lub soję.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Uwaga: aby rozpoznać możliwe interakcje jednocześnie stosowanych produktów leczniczych należy zapoznać się z odpowiednimi informacjami ich dotyczącymi.

Interakcje farmakodynamiczne

Podczas badań klinicznych u pacjentów leczonych z powodu zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) produktami leczniczymi zawierającymi ombitaswir/parytaprewir/rytonawir i dazabuwir z rybawiryną lub bez, zwiększenie aktywności aminotransferaz (AlAT) do wartości ponad pięciokrotnie większych niż górna granica normy występowało znacząco częściej u kobiet stosujących produkty lecznicze zawierające etynyloestradiol, takie jak złożone hormonalne produkty antykoncepcyjne. Dodatkowo, również u pacjentów leczonych glekaprewirem/pibrentaswirem lub sofosbuwirem/welpataswirem/woksylaprewirem, obserwowano podwyższenie AlAT u kobiet stosujących leki zawierające etynyloestradiol, takie jak złożone hormonalne produkty antykoncepcyjne (patrz punkt 4.3). Dlatego kobiety stosujące produkt leczniczy Midiana muszą przejść na stosowanie alternatywnej metody antykoncepcyjnej (np. antykoncepcja zawierająca wyłącznie progestagen lub metody niehormonalne) przed rozpoczęciem leczenia za pomocą tych połączeń przeciwwirusowych. Ponowne stosowanie produktu leczniczego Midiana można rozpocząć po dwóch tygodniach od zakończenia leczenia za pomocą wcześniej opisanych połączeń przeciwwirusowych.

Interakcje farmakokinetyczne

- Wpływ innych produktów leczniczych na działanie produktu leczniczego Midiana
Mogą wystąpić interakcje z produktami leczniczymi indukującymi enzymy mikrosomalne, co może prowadzić do zwiększonego klirensu hormonów płciowych i powodować wystąpienie krwawienia śródeyklicznego 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 następną

opakowanie złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego bez zachowania przerwy w stosowaniu tabletek.

Leczenie długotrwałe

U kobiet przyjmujących przez dłuższy czas substancje czynne indukujące enzymy wątrobowe 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, fenytoina, prymidon, ryfampicyna oraz rytonawir (lek stosowany w leczeniu HIV), newirapina i efawirenz, a prawdopodobnie również felbamat, gryzeofulwina, oksykarbazepina, topiramata i produkty zawierające ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*).

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.

Substancje zmniejszające klirens złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych (inhibitory enzymatyczne):

Znaczenie kliniczne potencjalnych interakcji z inhibitorami enzymatycznymi pozostaje nieznane.

Jednoczesne podawanie silnych inhibitorów CYP3A4 może zmniejszać stężenie estrogenu, progestagenu lub obu tych substancji w osoczu.

W badaniu z zastosowaniem wielokrotnych dawek skojarzenia drospirenonu (3 mg/dobę) i etynyloestradolu (0,02 mg/dobę), jednoczesne podawanie silnego inhibitora CYP3A4 ketokonazolu przez 10 dni zwiększało wartość parametru $AUC_{(0-24\text{ h})}$ drospirenonu i etynyloestradolu odpowiednio 2,7- oraz 1,4-krotnie.

Etorykoksyb w dawkach 60 i 120 mg/dobę powodował zwiększenie stężenia etynyloestradolu w osoczu odpowiednio 1,4- i 1,6-krotnie podczas jednoczesnego podawania ze złożonym hormonalnym środkiem antykoncepcyjnym zawierającym 0,035 mg etynyloestradolu.

- Wpływ produktu leczniczego Midiana na działanie innych produktów leczniczych
Doustne środki antykoncepcyjne mogą wpływać na metabolizm niektórych innych substancji czynnych. Tak więc stężenia osoczowe, jak i tkankowe mogą zarówno zwiększyć się (np. cyklosporyny) jak i ulec zmniejszeniu (np. lamotryginy).

Na podstawie badań *in vivo* w grupie ochotniczek leczonych omeprazolem, symwastatyną lub midazolamem jako substratami markerowymi stwierdzono, że ryzyko istotnego klinicznie wpływu drospirenonu w dawce 3 mg na metabolizm innych substancji czynnych przez cytochrom P450 jest niewielkie.

Dane kliniczne wskazują, że etynyloestradol hamuje klirens substratów CYP1A2 prowadząc do niewielkiego (np. teofilina) lub umiarkowanego (np. tyzanidyna) zwiększenia ich stężenia w osoczu.

- Inne rodzaje interakcji

Nie wykazano istotnego wpływu na stężenie potasu w surowicy podczas jednoczesnego stosowania drospirenonu oraz inhibitorów konwertazy angiotensyny lub niesteroidowych leków przeciwzapalnych u pacjentek bez niewydolności nerek. Niemniej jednak nie prowadzono badań dotyczących jednoczesnego stosowania produktu złożonego zawierającego drospirenon i etynyloestradiol oraz antagonistów aldosteronu lub moczopędnych produktów leczniczych oszczędzających potas. W takich przypadkach, podczas pierwszego cyklu leczenia, należy oznaczyć stężenie potasu w surowicy. Patrz również punkt 4.4.

- Badania laboratoryjne

Stosowanie steroidowych środków antykoncepcyjnych może wpływać na wyniki niektórych badań laboratoryjnych, np. parametry biochemiczne czynności wątroby, tarczycy, nadnerczy i nerek, stężenia osocze białek (nośnikowych), np. globuliny wiążącej kortykosteroidy oraz stężenia frakcji lipidów lub lipoprotein, parametry metabolizmu węglowodanów i wskaźniki krzepnięcia oraz fibrynolizy. Zmienione wyniki badań laboratoryjnych zazwyczaj pozostają w granicach wartości prawidłowych. Drospirenon wywołuje zwiększenie aktywności reninowej osocza i zwiększenie stężenia aldosteronu w osoczu, spowodowane przez słabe działanie antagonistyczne wobec mineralokortykosteroidów.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Stosowanie produktu leczniczego Midiana nie jest wskazane w ciąży.

Jeżeli kobieta zajdzie w ciążę podczas stosowania produktu złożonego zawierającego drospirenon i etynyloestradiol, należy natychmiast przerwać jego stosowanie. W szeroko zakrojonych badaniach epidemiologicznych nie wykazano ani zwiększonego ryzyka wrodzonych wad u dzieci kobiet, stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne przed zajściem w ciążę, ani działania teratogennego przy nieświadomym stosowaniu złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych w ciąży.

W badaniach na zwierzętach stwierdzono działania niepożądane w okresie ciąży i karmienia piersią (patrz punkt 5.3). Na podstawie danych, pochodzących ze wspomnianych badań na zwierzętach nie można wykluczyć działań niepożądanych ze względu na działanie hormonalne substancji czynnych. Jednak ogólne doświadczenie kliniczne, dotyczące stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych w okresie ciąży nie wskazuje na występowanie rzeczywistych działań niepożądanych u ludzi.

Dostępne dane, dotyczące stosowania produktu złożonego zawierającego drospirenon i etynyloestradiol u kobiet w ciąży są zbyt ograniczone, by stwierdzić ujemny wpływ produktu złożonego zawierającego drospirenon i etynyloestradiol na przebieg ciąży oraz stan zdrowia płodu lub noworodka. Do chwili obecnej brak jest stosownych danych epidemiologicznych.

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

Karmienie piersią

Złożone doustne środki antykoncepcyjne mogą wpływać na laktację, zmniejszając ilość i zmieniając skład mleka. Dlatego też na ogół nie należy zalecać ich stosowania do czasu całkowitego zakończenia karmienia piersią. Niewielkie ilości steroidów antykoncepcyjnych i (lub) ich metabolitów mogą wydzielać się z mlekiem kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne. Takie ilości mogą oddziaływać na dziecko.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. U kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne nie obserwowano wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Ciężkie działania niepożądane u kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne przedstawiono w punkcie 4.4.

Opisywano następujące działania niepożądane podczas stosowania skojarzenia drospirenonu i etynyloestradiolu (takiego jak w produkcie leczniczym Midiana):

Klasyfikacja układów i narządów (MedDRA)	Częstość występowania działań niepożądanych			
	Często ≥1/100 do <1/10	Niezbyst często ≥1/1000 do <1/100	Rzadko ≥1/10 000 do <1/1 000	Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zaburzenia układu immunologicznego			nadwrażliwość, astma	nasilenie objawów dziedzicznego i nabytego obrzęku naczynioruchowego
Zaburzenia psychiczne	spadek nastroju	zwiększenie popędu płciowego, zmniejszenie popędu płciowego		
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy			
Zaburzenia ucha i błędnika			niedosłuch	
Zaburzenia naczyniowe	migrena	nadciśnienie tętnicze, niedociśnienie tętnicze	żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (VTE), tętnicze zaburzenia zakrzepowo-zatorowe (ATE)	
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności	wymioty, biegunka		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		trądzik, egzema, śwιάd, łysienie	rumień guzowaty, rumień wielopostaciowy	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	zaburzenia miesiączkowania, krwawienia śródcykliczne, ból piersi, tkliwość piersi, wydzielina z	powiększenie piersi, zakażenie pochwy	wydzielina z piersi	

	pochwy, kandydoza pochwy i sromu			
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		zatrzymanie płynów, zwiększenie masy ciała, zmniejszenie masy ciała		

Opis wybranych działań niepożądanych

U kobiet stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne odnotowano zwiększone ryzyko zakrzepicy żył i tętnic oraz zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, w tym zawału serca, udaru, przemijającego napadu niedokrwienego, zakrzepicy żyłnej oraz zatorowości płucnej, zostały one szerzej omówione w punkcie 4.4.

U kobiet, stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne, opisywano występowanie następujących ciężkich działań niepożądanych, które zostały omówione w punkcie 4.4 „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”:

- zaburzenia zakrzepowo-zatorowe żył,
- zaburzenia zakrzepowo-zatorowe tętnic,
- nadciśnienie tętnicze,
- nowotwory wątroby,
- występowanie lub pogorszenie stanów chorobowych, dla których nie stwierdzono jednoznacznego związku ze stosowaniem złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych: choroba Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, padaczka, mięśniaki macicy, porfiria, toczeń rumieniowaty układowy, opryszczka ciężarnych, płasawica Sydenhama, zespół hemolityczno-mocznicowy, żółtaczka cholestatyczna;
- ostuda;
- ostre lub przewlekłe zaburzenia czynności wątroby, mogą wymagać przerwania stosowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego do czasu normalizacji parametrów czynności wątroby,
- egzogenne estrogeny mogą wywoływać lub nasilać objawy dziedzicznego i nabytego obrzęku naczynioruchowego.

Rak piersi rozpoznaje się nieznacznie częściej w grupie kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne. Ponieważ rak piersi rzadko występuje u kobiet, które nie ukończyły 40. roku życia wzrost ryzyka jest niewielki po uwzględnieniu całkowitego ryzyka raka piersi. Związek przyczynowo-skutkowy ze stosowaniem złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych nie jest znany. Dalsze informacje, patrz punkt 4.3 oraz 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 Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C
02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

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

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłaszano dotychczas przypadków przedawkowania produktu leczniczego Midiana. Na podstawie doświadczeń ogólnych, dotyczących innych złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych wiadomo, że objawami, które mogą wystąpić w takim przypadku są: nudności i wymioty oraz krwawienie z dróg rodnych. Także u młodych dziewcząt przed wystąpieniem pierwszej miesiączki w sytuacji przypadkowego przyjęcia tego produktu leczniczego mogą wystąpić krwawienia z pochwy. Nie ma antidotum, a dalsze postępowanie obejmuje leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Progestageny i estrogeny, dawki stałe

Kod ATC: G03AA12

Indeks Pearl'a dla niepowodzenia metody: 0,09 (górną dwustronną granicą przedziału ufności 95%: 0,32)

Ogólny indeks Pearl'a (niepowodzenie metody + błąd pacjentki): 0,57 (górną dwustronną granicą przedziału ufności 95%: 0,90).

Mechanizm działania

Działanie antykoncepcyjne produktu leczniczego Midiana jest wynikiem interakcji kilku czynników, z których do najważniejszych należą hamowanie owulacji i zmiany w obrębie endometrium.

Produkt leczniczy Midiana to złożony doustny środek antykoncepcyjny, zawierający etynyloestradiol oraz progestagen drospirenon. W dawkach terapeutycznych drospirenon wykazuje również działanie przeciwandrogenne oraz niewielkie przeciwminalokortykosteroidowe. Nie ma natomiast właściwości estrogennych, glikokortykosteroidowych oraz przeciwglikokortykosteroidowych. Dzięki tym właściwościom profil farmakologiczny drospirenonu jest zbliżony do naturalnego hormonu progesteronu. Wyniki badań klinicznych wskazują na to, że ze względu na słabe właściwości przeciwminalokortykosteroidowe, produkt leczniczy Midiana ma słabe działanie przeciwminalokortykosteroidowe.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

- Drospirenon

Wchłanianie

Po podaniu doustnym następuje szybkie, niemal całkowite wchłanianie drospirenonu. Maksymalne stężenie tej substancji czynnej w surowicy, wynoszące 38 ng/ml występuje po około 1-2 godz. od przyjęcia pojedynczej dawki. Biodostępność drospirenonu wynosi pomiędzy 76 a 85%. Spożycie pokarmu nie wpływa na dostępność biologiczną drospirenonu.

Dystrybucja

Po podaniu doustnym zmniejszenie stężenia drospirenonu w surowicy przebiega dwufazowo, a końcowy okres półtrwania wynosi 31 godzin. Drospirenon występuje w postaci związanej z albuminami surowicy i nie wiąże się z globuliną wiążącą hormony płciowe (ang. *Sex Hormone Binding Globulin*, SHBG) ani z globuliną wiążącą kortykosteroidy (ang. *Corticoid Binding Globulin*, CBG). Jedynie 3-5% całkowitej ilości tej substancji czynnej w surowicy występuje w postaci niezwiązanego steroidu. Zwiększenie

SHBG, indukowane etynyloestradiolem, pozostaje bez wpływu na wiązanie drospirenonu z białkami. Średnia pozorna objętość dystrybucji drospirenonu wynosi $3,7 \pm 12$ l/kg.

Metabolizm

Drospirenon po podaniu doustnym podlega szybkiemu metabolizmowi. Główne metabolity w osoczu to kwasowa postać drospirenonu, powstająca na skutek otwarcia pierścienia laktonowego oraz 3-siarczan 4,5-dihydrodrospirenonu, który powstaje na drodze redukcji oraz późniejszego sprzęgania z siarczanami. Drospirenon podlega również oksydacyjnemu metabolizmowi katalizowanemu przez CYP3A4.

W warunkach *in vitro* drospirenon wykazuje zdolność do hamowania w niewielkim lub umiarkowanym stopniu enzymów cytochromu P450 CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4.

Eliminacja

Klirens metaboliczny drospirenonu w surowicy wynosi $1,5 \pm 0,2$ ml/min/kg. Jedynie śladowe ilości drospirenonu są wydalane w postaci niezmienionej. Metabolity drospirenonu są wydalane z kałem i moczem w stosunku około 1,2 do 1,4. Okres półtrwania wydalania metabolitów z moczem oraz z kałem wynosi około 40 godz.

Warunki stanu stacjonarnego

Podczas jednego cyklu stosowania maksymalne stężenie drospirenonu w surowicy w stanie stacjonarym, wynoszące około 70 ng/ml występuje po około 8 dniach stosowania. Stężenie drospirenonu w surowicy charakteryzuje się kumulacją przy współczynniku równym w przybliżeniu 3 (iloraz końcowego okresu półtrwania i odstępu pomiędzy stosowaniem kolejnych dawek).

Szczególne grupy pacjentów

Wpływ zaburzeń czynności nerek

Stężenie drospirenonu w surowicy w stanie stacjonarym u kobiet z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny $CL_{Cr} = 50-80$ ml/min) było zbliżone do stężenia u kobiet z prawidłową czynnością nerek. Stężenie drospirenonu w surowicy kobiet z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek ($CL_{Cr} = 30-50$ ml/min) było średnio o 37% większe niż w przypadku kobiet z prawidłową czynnością nerek. Drospirenon był także dobrze tolerowany przez kobiety z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeń czynności nerek.

Stosowanie drospirenonu nie wykazywało żadnego istotnego klinicznie wpływu na stężenie potasu w surowicy.

Wpływ zaburzeń czynności wątroby

U ochotników z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby, stwierdzono około 50% zmniejszenie klirensu po jednorazowym podaniu doustnym (Cl/F) w porównaniu z grupą osób z prawidłową czynnością wątroby. Obserwowane zmniejszenie klirensu drospirenonu w grupie ochotników z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby nie miało wpływu na powstanie istotnych różnic w stężeniu potasu w surowicy. Nawet w przypadku współistniejącej cukrzycy oraz jednoczesnego leczenia spironolaktonem (dwa czynniki zwiększające ryzyko hiperkaliemii) nie odnotowano zwiększenia stężenia potasu w surowicy ponad górną granicę normy. Z przytoczonych danych można wywnioskować, że podanie drospirenonu jest dobrze tolerowane u pacjentek z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (stopień B w skali Child-Pugh).

Grupy etniczne

Nie zaobserwowano żadnych istotnych klinicznie różnic w farmakokinetyce drospirenonu lub etynyloestradiolu u kobiet rasy kaukaskiej i pochodzących z Japonii

- Etynyloestradiol

Wchłanianie

Po podaniu doustnym następuje szybkie i całkowite wchłanianie etynyloestradiolu. Maksymalne stężenie (po podaniu 30 µg) substancji w osoczu, wynoszące około 100 pg/ml występuje w ciągu 1-2 godzin po podaniu. Etynyloestradiol podlega silnemu efektowi pierwszego przejścia, który wykazuje znaczne różnicowanie osobnicze. Bezwzględna dostępność biologiczna wynosi około 45%.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji etynyloestradiolu jest znaczna i wynosi 5 l/kg, a wiązanie z białkami osocza wynosi około 98%. Etynyloestradiol indukuje wątrobową syntezę SHBG i CBG. Podczas stosowania etynyloestradiolu w dawce 30 µg stężenie SHBG w osoczu zwiększa się z 70 do około 350 nmol/l. Niewielkie ilości etynyloestradiolu przenikają do mleka matki (0,02% dawki).

Metabolizm

Etynyloestradiol podlega w znacznym stopniu efektowi pierwszego przejścia w jelitach i w wątrobie. Etynyloestradiol jest głównie metabolizowany na drodze hydroksylacji pierścienia aromatycznego, jednak powstaje również wiele metabolitów hydroksylowanych i metylowanych, występujących w postaci wolnej oraz związanej z glukuronidami i siarczanami. Klirens metaboliczny etynyloestradiolu w surowicy wynosi około 5 ml/min/kg.

W warunkach *in vitro* etynyloestradiol jest odwracalnym inhibitorem CYP2C19, CYP1A1 i CYP1A2, jak również inhibitorem mechanizmu działania CYP3A4/5, CYP2C8 oraz CYP2J2.

Eliminacja

Praktycznie nie stwierdza się wydalania etynyloestradiolu w postaci niezmienionej. Metabolity etynyloestradiolu są wydalane z moczem i żółcią w stosunku 4:6. Okres półtrwania wydalania metabolitów wynosi około 1 dzień. Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi 20 godzin.

Warunki stanu stacjonarnego

Warunki stanu stacjonarnego ustalają się w drugiej połowie cyklu stosowania, a kumulacja etynyloestradiolu w surowicy charakteryzuje się współczynnikiem równym około 1,4 do 2,1.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach laboratoryjnych na zwierzętach stwierdzono, że działanie drospirenonu oraz etynyloestradiolu nie wykraczało poza znane działanie farmakologiczne. Szczególnie w badaniach toksycznego wpływu na reprodukcję stwierdzono działanie toksyczne wobec zarodków i płodów zwierząt, uznane za specyficzne dla każdego gatunku. W badaniu ekspozycji, w dawkach większych niż stosowane w produkcie złożonym zawierającym drospirenon i etynyloestradiol, odnotowano wpływ na różnicowanie płciowe płodów szczurów; działanie to nie występowało u małp.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Laktoza jednowodna
Skrobia żelowana, kukurydziana
Skrobia kukurydziana
Powidon K 25
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki

Alkohol poliwinylowy
Tytanu dwutlenek (E171)
Talk

Makrogol 3350
Lecytyna sojowa

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt leczniczy Midiana, 3 mg + 0,03 mg, tabletki powlekane, pakowany jest w blistry PVC/PVDC/Aluminium po 21 tabletek.

Blistry pakowane są do pudełek tekturowych z torebką do przechowywania blistrów, dołączoną do każdego pudełka.

Wielkości opakowań:

21 tabletek powlekanych,

3 x 21 tabletek powlekanych

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

GEDEON RICHTER POLSKA Sp. z o.o.
ul. Ks. J. Poniatowskiego 5
05-825 Grodzisk Mazowiecki
Polska

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

16692

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12.04.2010 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 12.08.2015 r.

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

30/01/2023