

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Maginon, 3 mg + 0,02 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

24 różowe tabletki powlekane (tabletki zawierające substancje czynne).
Każda tabletki powlekana zawiera 0,02 mg etynyloestradiolu i 3 mg drospirenonu.
Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 44 mg laktozy jednowodnej

4 białe tabletki powlekane placebo (niezawierające substancji czynnej).
Tabletki nie zawiera substancji czynnych.
Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 89,5 mg laktozy jednowodnej

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Tabletki zawierająca substancje czynne jest różową, okrągłą tabletką powlekaną, o średnicy 5,7 mm.
Tabletki placebo jest białą, okrągłą tabletką powlekaną, o średnicy 5,7 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Antykoncepcja doustna.

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Droga podania: podanie doustne

Jak stosować produkt leczniczy Maginon

Tabletki należy przyjmować codziennie, mniej więcej o tej samej porze, w razie potrzeby popijając niewielką ilością płynu, w kolejności wskazanej na blistrze. Tabletki przyjmuje się w sposób ciągły. Należy przyjmować jedną tabletkę na dobę, przez 28 kolejnych dni. Każdy kolejny blister należy rozpoczynać następnego dnia po przyjęciu ostatniej tabletki z poprzedniego opakowania. Krwawienie z odstawienia rozpoczyna się zwykle po 2-3 dniach od rozpoczęcia stosowania tabletek placebo (ostatni rząd tabletek) i może nie zakończyć się do czasu rozpoczęcia kolejnego blistra.

Jak rozpocząć przyjmowanie produktu leczniczego Maginon

- Brak antykoncepcji hormonalnej (w ostatnim miesiącu)

Przyjmowanie tabletek należy rozpocząć w 1. dniu naturalnego cyklu miesięczkowego kobiety (tj. w pierwszym dniu krwawienia miesięczkowego).

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

Przyjmowanie produktu Maginon należy rozpocząć następnego dnia po przyjęciu ostatniej tabletki zawierającej substancję czynną poprzedniego złożonego środka antykoncepcyjnego, ale nie później niż następnego dnia po zakończeniu typowej przerwy w przyjmowaniu tabletek lub po przyjęciu tabletek placebo poprzedniego, złożonego środka antykoncepcyjnego. W przypadku stosowania systemu terapeutycznego dopochwowego lub systemu transdermalnego, przyjmowanie produktu Maginon należy rozpocząć w dniu usunięcia systemu, ale nie później niż w dniu, w którym należałoby zastosować kolejny system.

- Zmiana z metody wyłącznie progestagenowej (tabletki zawierające wyłącznie progestagen, iniekcje, implant) lub system terapeutyczny domaciczny uwalniający progestagen (IUS)

Kobieta przyjmująca minitabletkę może przejść na stosowanie produktu Maginon w dowolnym dniu cyklu (w przypadku implantu lub systemu terapeutycznego domacicznego w dniu ich usunięcia, w przypadku produktu stosowanego we wstrzyknięciach – w dniu, gdy powinno zostać wykonane następne wstrzyknięcie). Jednak we wszystkich tych przypadkach, zaleca się stosowanie dodatkowo metody barierowej przez pierwszych 7 dni przyjmowania tabletek produktu Maginon.

- Po poronieniu w pierwszym trymestrze ciąży

Kobieta może od razu rozpocząć stosowanie produktu. W tym przypadku nie jest konieczne stosowanie dodatkowych metod antykoncepcji.

- Po porodzie lub poronieniu w drugim trymestrze ciąży

Kobiecie należy poradzić, aby rozpoczęła stosowanie produktu w 21. do 28. dnia po porodzie lub poronieniu w drugim trymestrze ciąży. Jeżeli pacjentka rozpoczyna stosowanie produktu leczniczego później, należy jej doradzić, aby stosowała dodatkowo metodę barierową w ciągu pierwszych 7 dni przyjmowania tabletek. Jeżeli doszło już do stosunku, przed rozpoczęciem stosowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego, należy upewnić się, że pacjentka nie jest w ciąży lub odczekać do pierwszego krwawienia miesięczkowego.

Kobiety karmiące piersią, patrz punkt 4.6.

Postępowanie w przypadku pominięcia tabletek

Tabletki placebo z ostatniego (czwartego) rzędu blistra mogą zostać pominięte. Należy je jednak usunąć, aby uniknąć przypadkowego wydłużenia okresu stosowania tabletek placebo. Poniższe zalecenia dotyczą **ominięcia tabletki zawierającej substancję czynną**.

Jeśli od czasu planowego przyjęcia tabletki upłynęło **mniej niż 24 godziny**, to ochrona antykoncepcyjna nie ulega zmniejszeniu. Kobieta powinna przyjąć pominiętą tabletkę, jak tylko sobie o tym przypomni, a kolejne tabletki powinna przyjmować o zwykłej porze.

Jeśli od czasu przyjęcia tabletki minęło **więcej niż 24 godziny**, to ochrona antykoncepcyjna może być zmniejszona. W przypadku pominięcia tabletek należy postępować zgodnie z następującymi dwiema podstawowymi zasadami:

1. zalecana przerwa w stosowaniu tabletek placebo wynosi 4 dni. Nigdy nie należy przerywać stosowania tabletek na dłużej niż 7 dni;
2. odpowiednie hamowanie osi podwzgórze-przysadka-jajnik uzyskuje się po 7 dniach ciągłego przyjmowania tabletek.

Zgodnie z powyższymi zasadami w codziennej praktyce lekarskiej można udzielać następujących porad:

- Dzień 1. do 7.

Należy przyjąć ostatnią pominiętą tabletkę, jak tylko kobieta sobie o tym przypomni, nawet jeżeli oznacza to jednoczesne przyjęcie dwóch tabletek w tym samym czasie. Następne tabletki należy przyjmować o zwykłej porze. Ponadto przez następne 7 dni należy dodatkowo stosować mechaniczną metodę barierową, np. prezerwatywy. Jeżeli w ciągu 7 dni poprzedzających pominięcie tabletki doszło do stosunku, należy uwzględnić możliwość zajścia w ciążę. Im więcej pominięto tabletek i im mniej czasu minęło od okresu stosowania tabletek placebo, tym większe jest ryzyko zajścia w ciążę.

- Dzień 8. do 14.

Pacjentka powinna przyjąć ostatnią pominiętą tabletkę, jak tylko sobie o tym przypomni, nawet jeżeli oznacza to jednoczesne przyjęcie dwóch tabletek. Następne tabletki należy przyjmować o zwykłej porze. Jeżeli w ciągu 7 dni przed pominięciem tabletki stosowano właściwe dawkowanie, nie ma konieczności stosowania dodatkowych metod antykoncepcji. Jednak, jeżeli pominięto więcej niż 1 tabletkę kobieta powinna zostać poinformowana o konieczności stosowania przez 7 dni dodatkowej metody antykoncepcji.

- Dzień 15. do 24.

Istnieje znaczne ryzyko zmniejszenia skuteczności metody ze względu na zbliżający się okres stosowania tabletek placebo.

Jednak odpowiednio dostosowując schemat dawkowania można zapobiec zmniejszeniu skuteczności antykoncepcyjnej. Zastosowanie jednej z dwóch opcji przedstawionych poniżej sprawia, że nie ma konieczności stosowania dodatkowych metod antykoncepcji, pod warunkiem, że przez 7 dni poprzedzających pominięcie tabletki pacjentka przyjmowała wszystkie tabletki prawidłowo.

W przeciwnym razie kobieta powinna postępować zgodnie z pierwszą z dwóch wymienionych opcji oraz przez 7 kolejnych dni stosować dodatkowe metody antykoncepcji.

1. Należy przyjąć ostatnią pominiętą tabletkę, jak tylko kobieta sobie o tym przypomni, nawet jeżeli oznacza to jednoczesne przyjęcie dwóch tabletek.

Następne tabletki należy przyjmować o zwykłej porze, aż do wyczerpania tabletek zawierających substancje czynne. Należy pominąć 4 tabletki placebo z ostatniego rzędu i od razu rozpocząć następne opakowanie. Do czasu zakończenia przyjmowania tabletek zawierających substancje czynne z drugiego blistera zwykle nie występuje krwawienie z odstawienia, niemniej jednak może wystąpić plamienie lub krwawienie śródcykliczne.

2. Można również zalecić kobiecie zaprzestanie przyjmowania tabletek zawierających substancje czynne z bieżącego blistera. Następnie kobieta powinna przyjmować tabletki placebo z ostatniego rzędu przez okres do 4 dni, wliczając dni, w których pominęła przyjmowanie tabletek, a następnie rozpocząć nowy blister.

Jeżeli kobieta pominęła tabletki, a w okresie stosowania tabletek placebo nie wystąpiło krwawienie z odstawienia, należy uwzględnić możliwość zajścia w ciążę.

Zalecenia w przypadku zaburzeń żołądka-jelit

W przypadku wystąpienia ciężkich zaburzeń żołądka-jelit (np. wymioty i biegunka), wchłanianie produktu może nie być całkowite i należy stosować dodatkowe metody antykoncepcji.

W razie wystąpienia wymiotów w ciągu 3-4 godzin po przyjęciu tabletki zawierającej substancje czynne, należy zastosować nową (dodatkową) tabletkę tak szybko jak to możliwe. Jeżeli jest to możliwe, nową tabletkę należy przyjąć przed upływem 24 godzin od zwykłej pory przyjęcia tabletki. Jeżeli upłynie więcej niż 24 godziny, 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 blistra.

Jak opóźnić wystąpienie krwawienia z odstawienia

Aby opóźnić dzień wystąpienia miesiączki, należy pominąć tabletki placebo z aktualnego blistra i rozpocząć od razu stosowanie tabletek z kolejnego opakowania produktu Maginon.

Okres do wystąpienia krwawienia można wydłużać według potrzeb, nawet do zakończenia przyjmowania tabletek zawierających substancje czynne z drugiego opakowania. W czasie wydłużonego cyklu może wystąpić niewielkie krwawienie śródcykliczne lub plamienie. Regularne przyjmowanie produktu Maginon należy wznowić po okresie stosowania tabletek placebo.

Aby zmienić dzień wystąpienia krwawienia z odstawienia na inny dzień tygodnia, niż w aktualnie stosowanym schemacie dawkowania, można zalecić skrócenie najbliższego okresu przyjmowania tabletek placebo o dowolną liczbę dni. Im krótsza przerwa, tym większe jest prawdopodobieństwo, że nie wystąpi krwawienie z odstawienia, natomiast w trakcie przyjmowania tabletek z kolejnego blistra, może dojść do krwawienia śródcyklicznego i plamienia (podobnie jak w przypadku opóźnienia krwawienia z odstawienia).

4.3 Przeciwwskazania

Złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych nie należy stosować w następujących przypadkach.

Jeżeli którykolwiek z nich wystąpi po raz pierwszy w czasie stosowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego, produkt ten należy natychmiast odstawić.

-
- 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 aktywne białko C (ang. activated protein C, APC) (w tym czynnik V Leiden) niedobór antytrombiny III, niedobór białka C, niedobór białka S
 - Rozległy zabieg operacyjny związany z długotrwałym unieruchomieniem (patrz punkt 4.4)
 - Wysokie ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej wskutek występowania wielu czynników ryzyka (patrz punkt 4.4).
- Występowanie lub ryzyko tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych (ang. arterial thromboembolism, ATE)
 - Tętnicze zaburzenia zakrzepowo-zatorowe - czynne (np. zawał mięśnia sercowego) lub objawy prodromalne (np. dławica piersiowa)

- Choroby naczyń mózgowych - czynny udar, przebyty udar lub objawy prodromalne w wywiadzie (np. przemijający napad niedokrwienny, ang. transient ischaemic attack, TIA)
- Stwierdzona dziedziczna lub nabyta skłonność do występowania tętnicznych 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.
- Obecne lub przebyte nowotwory wątroby (łagodne lub złośliwe).
- Występowanie lub podejrzenie złośliwego nowotworu zależnego od hormonów płciowych (np. narządów płciowych lub piersi).
- Krwawienie z pochwy o nieustalonej etiologii.
- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Produkt leczniczy Maginon jest przeciwwskazany do jednoczesnego stosowania z produktami leczniczymi zawierającymi ombitazvir / paritaprevir / rytonawir i dasabuvir (patrz punkty 4.4 i 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 Maginon

W razie pogorszenia lub wystąpienia po raz pierwszy któregośkolwiek z wymienionych stanów lub czynników ryzyka kobieta powinna zgłosić się do lekarza prowadzącego, który zdecyduje, czy konieczne jest przerwanie stosowania produktu leczniczego Maginon.

Ryzyko żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej

Stosowanie jakichkolwiek złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych wiąże się ze zwiększonym ryzykiem żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej w porównaniu do sytuacji, gdy terapia nie jest stosowana. **Stosowanie produktów zawierających lewonorgestrel, norgestimat lub noretisteron jest związane z najmniejszym ryzykiem żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Stosowanie innych produktów, takich jak produkt leczniczy Maginon może być związane z dwukrotnie większym ryzykiem. Decyzja o zastosowaniu produktu spoza grupy najmniejszego ryzyka żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej powinna zostać podjęta wyłącznie po rozmowie z pacjentką, w celu zapewnienia, że rozumie ona ryzyko żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej związane z produktem leczniczym Maginon, jak obecne czynniki ryzyka wpływają na to ryzyko oraz, że ryzyko żylnej 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

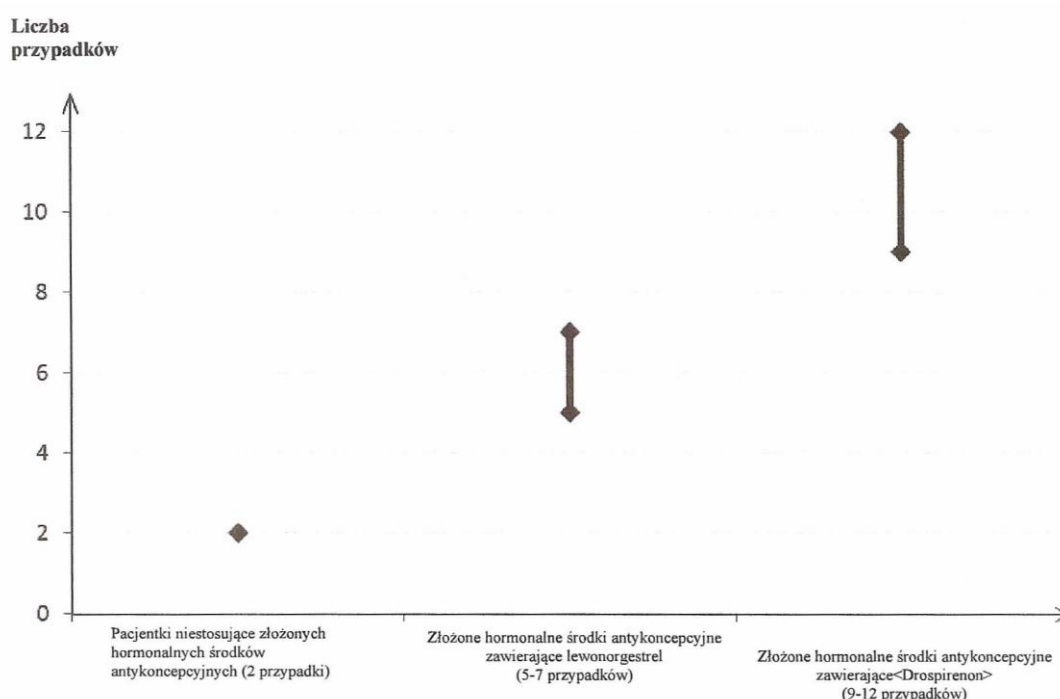
to może być znacznie wyższe, w zależności od czynników ryzyka występujących u danej pacjentki (patrz poniżej).

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



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.

U pacjentek stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne niezwykle rzadko zgłaszano przypadki zakrzepicy w innych naczyniach krwionośnych, np. wątrobowych, kręzkowych, 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).

Stosowanie produktu leczniczego Maginon 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, jakiegokolwiek zabieg operacyjny w obrębie kończyn dolnych lub miednicy, zabieg neurochirurgiczny lub poważny uraz 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.	W powyższych sytuacjach zaleca się przerwanie stosowania plastrów/tabletek/systemu dopochwowego na co najmniej 4 tygodnie przed planowanym zabiegiem chirurgicznym i nie wznowianie stosowania produktu przed upływem dwóch tygodni od czasu powrotu do sprawności ruchowej. Należy stosować inną metodę antykoncepcji, aby uniknąć niezamierzonego zajścia w ciążę. Należy rozważyć leczenie przeciwzakrzepowe, jeśli stosowania produktu leczniczego Maginon nie przzerwano odpowiednio wcześniej.
Dodatni wywiad rodzinny (występowanie żylnych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych u rodzeństwa bądź rodziców, szczególnie w stosunkowo młodym wieku, np. przed 50 rokiem życia).	Jeśli podejrzewa się predyspozycję genetyczną, przed podjęciem decyzji o stosowaniu złożonego hormonalnego środka antykoncepcyjnego kobieta powinna zostać skierowana na konsultację u specjalisty
Inne schorzenia związane z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową	Nowotwór, toczeń rumieniowaty układowy, zespół hemolityczno-mocznicowy, przewlekłe zapalne choroby jelit (np. choroba Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego) oraz niedokrwistość sierpowata
Wiek	Szczególnie w wieku powyżej 35 lat

Nie osiągnięto konsensusu, co do możliwej roli zylaków 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 („Płodność, ciąża i laktacja” patrz punkt 4.6).

Objawy żylnych 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 Maginon jest przeciwwskazane, jeżeli u pacjentki występuje jeden poważny lub jednocześnie kilka czynników 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 bądź rodziców, szczególnie w stosunkowo młodym wieku, np. przed 50 rokiem życia).	Jeśli podejrzewa się predyspozycję genetyczną, przed podjęciem decyzji o stosowaniu złożonego hormonalnego środka antykoncepcyjnego kobieta powinna zostać skierowana na konsultację u specjalisty
Migrena	Zwiększenie częstości występowania lub nasilenia migreny w trakcie stosowania złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych (która może zapowiadać wystąpienie incydentu naczyniowo-mózgowego) może być powodem do natychmiastowego przerwania stosowania
Inne schorzenia związane ze zdarzeniami niepożądanymi w obrębie naczyń	Cukrzyca, hiperhomocysteinemia, wady zastawkowe serca, migotanie przedsionków, dyslipoproteinemia oraz toczeń rumieniowaty układowy.

Objawy tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych

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

Objawy napadu naczyniowo-mózgowego mogą obejmować:

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

Przejściowe objawy 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, ociężałość, uczucie ściskania lub pełności w klatce piersiowej, ramieniu lub poniżej mostka;
- uczucie dyskomfortu promieniujące do pleców, szczęki, gardła, ramienia, żołądka;
- uczucie pełności, niestrawności lub zadławienia;
- pocenie się, mdłości, wymioty lub zawroty głowy;

- skrajne osłabienie, niepokój lub spłyconie oddechu;
- przyspieszone lub nieregularne bicie serca.

Nowotwory

W niektórych badaniach epidemiologicznych obserwowano zwiększone ryzyko raka szyjki macicy u kobiet długotrwale (powyżej 5 lat) stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne, ale nie wiadomo, do jakiego stopnia na wyniki te wpływa zachowanie seksualne oraz inne czynniki, takie jak zakażenie wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV).

Metaanaliza 54 badań epidemiologicznych wykazała, że u kobiet obecnie stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne występuje nieznacznie zwiększone (RR=1,24) względne ryzyko raka piersi. To zwiększone ryzyko stopniowo zanika w ciągu 10 lat po zaprzestaniu stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych. Ponieważ rak piersi występuje rzadko u kobiet w wieku poniżej 40 lat, zwiększenie liczby rozpoznanych przypadków raka piersi w grupie kobiet przyjmujących obecnie i ostatnio złożone doustne środki antykoncepcyjne jest niewielkie, w stosunku do całkowitego ryzyka raka piersi. Badania te nie dostarczają dowodów na istnienie związku przyczynowego. Obserwowany wzorzec zwiększenia ryzyka może wynikać z wcześniejszego rozpoznania raka piersi u kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne, z działania biologicznego złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych lub z obu tych czynników. Rozpoznane przypadki raka piersi u kobiet kiedykolwiek wcześniej lub aktualnie stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne wykazują zwykle mniejszy stan zaawansowania klinicznego niż u kobiet nigdy niestosujących złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych.

U kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne rzadko zgłaszano występowanie łagodnych nowotworów wątroby, a jeszcze rzadziej, złośliwych nowotworów wątroby. Nowotwory te w pojedynczych przypadkach prowadziły do zagrażających życiu krwotoków do jamy brzusznej. Jeśli u kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne wystąpi silny ból w nadbrzuszu, powiększenie wątroby lub, jeśli wystąpią objawy krwotoku do jamy brzusznej, to w rozpoznaniu różnicowym należy wziąć pod uwagę nowotwór wątroby.

Przy zastosowaniu doustnych środków antykoncepcyjnych o wyższych dawkach (50 µg etynylestradiolu), ryzyko wystąpienia raka trzonu macicy i jajników, jest zmniejszone. Nie zostało jeszcze potwierdzone, czy dotyczy to również doustnych środków antykoncepcyjnych o niższych dawkach.

Inne stany kliniczne

Składnik progestagenowy produktu leczniczego Maginon jest antagonistą aldosteronu, o właściwościach oszczędzających potas. W większości przypadków nie należy spodziewać się zwiększenia stężenia potasu we krwi. Jednak, w badaniu klinicznym, u niektórych pacjentek z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek, stosujących jednocześnie produkty lecznicze oszczędzające potas, stężenie potasu w surowicy minimalnie, lecz nieistotnie zwiększyło się w okresie przyjmowania drospirenonu. Dlatego też zaleca się kontrolę stężenia potasu w surowicy podczas pierwszego cyklu leczenia u pacjentek z niewydolnością nerek oraz stężeniem potasu w pobliżu górnej granicy wartości uznawanych za prawidłowe przed rozpoczęciem stosowania produktu, a szczególnie podczas jednoczesnego stosowania produktów leczniczych oszczędzających potas. Patrz także punkt 4.5.

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

Mimo że u wielu kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne zgłaszano nieznaczne zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi, to rzadko miało to znaczenie kliniczne. Tylko w tych, rzadkich przypadkach uzasadnione jest natychmiastowe zaprzestanie stosowania złożonych doustnych środków

antykonceptyjnych. Jeżeli podczas stosowania złożonego doustnego środka antykonceptyjnego u kobiety z wcześniej występującym nadciśnieniem tętniczym stwierdza się stale zwiększone wartości ciśnienia tętniczego lub znaczne zwiększenie ciśnienia tętniczego, nieodpowiadającego właściwie na leczenie przeciwnadciśnieniowe, konieczne jest odstawienie złożonego doustnego środka antykonceptyjnego. W uzasadnionych przypadkach, po uzyskaniu prawidłowych wartości ciśnienia tętniczego na skutek leczenia przeciwnadciśnieniowego można ponownie rozpocząć stosowanie złożonych doustnych środków antykonceptyjnych.

Zgłaszano wystąpienie lub pogorszenie następujących stanów, chociaż nie dowiedziono związku ich występowania ze stosowaniem złożonych doustnych środków antykonceptyjnych w okresie ciąży lub stosowania złożonych doustnych środków antykonceptyjnych: żółtaczka i (lub) świąd skóry związany z cholestazą, kamica żółciowa, porfiria, toczeń rumieniowaty układowy, zespół hemolityczno-mocznicowy, płasawica Sydenhama, opryszczka ciężarnych, utrata słuchu związana z otosklerozą.

U kobiet z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym, egzogenne estrogeny mogą wywołać lub nasilić objawy obrzęku naczynioruchowego.

Ostre lub przewlekłe zaburzenia czynności wątroby mogą powodować konieczność przerwania stosowania złożonych doustnych środków antykonceptyjnych, do czasu powrotu czynności wątroby do wartości prawidłowych. Nawrót żółtaczki cholestatycznej i (lub) świądu związanego z zastojem żółci, które uprzednio występowały w czasie ciąży, bądź podczas poprzedniego stosowania hormonów płciowych, wymagają zaprzestania stosowania złożonych doustnych środków antykonceptyjnych.

Pomimo, że złożone doustne środki antykonceptyjne mogą wpływać na insulinooporność tkanek obwodowych oraz na tolerancję glukozy, to nie ma dowodów na konieczność zmiany schematu leczenia cukrzycy u diabetyczek stosujących złożone doustne środki antykonceptyjne o małej zawartości estrogenów (<0,05 mg etynyloestradiolu). Należy jednak starannie monitorować stan kobiet chorych na cukrzycę, szczególnie w początkowym okresie stosowania złożonych doustnych środków antykonceptyjnych.

Opisywano pogorszenie przebiegu depresji endogennej, padaczki, choroby Leśniowskiego-Crohna oraz wrzodziejącego zapalenia jelita grubego w okresie stosowania złożonych doustnych środków antykonceptyjnych.

Niekiedy może wystąpić ostuda, zwłaszcza u kobiet, u których w przeszłości wystąpiła ostuda ciężarnych. Kobiety z predyspozycją do występowania ostudy powinny unikać ekspozycji na promieniowanie słoneczne i ultrafioletowe w okresie stosowania złożonych doustnych środków antykonceptyjnych.

Każda różowa tabletką tego produktu leczniczego zawiera 44 mg laktozy jednowodnej, każda biała tabletką zawiera 89,5 mg laktozy bezwodnej. U pacjentek z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy, stosujących dietę bezlaktozową należy uwzględnić zawartość laktozy w produkcie.

Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT)

Podczas badań klinicznych z udziałem pacjentek leczonych z powodu zakażeń wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) produktami leczniczymi zawierającymi ombitazvir / paritaprevir / rytonawir i dasabuvir z rybawiryną lub bez niej, zwiększenie aktywności aminotransferazy (ALT) przekraczało 5 -krotnie granicę normy (ang. upper limit of normal, ULN), częściej u kobiet stosujących produkty lecznicze zawierające etynyloestradiol, takie jak połączone hormonalne środki antykonceptyjne (ang. hormonal contraceptives, CHC) (patrz punkty 4.3 i 4.5).

Wymagane badania lekarskie

Przed rozpoczęciem lub wznowieniem stosowania produktu leczniczego Maginon należy zebrać kompletny wywiad lekarki (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 Maginon 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 być zmniejszona w przypadku np. pominięcia tabletek zawierających substancje czynne (patrz punkt 4.2), zaburzeń żołądka i jelit w okresie przyjmowania tabletek zawierające substancje czynne (patrz punkt 4.2) lub jednoczesnego stosowania innych produktów leczniczych (patrz punkt 4.5).

Zmniejszona kontrola cyklu

W związku ze stosowaniem każdego ze złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych, mogą wystąpić nieregularne krwawienia (plamienie lub krwawienie śródcykliczne), zwłaszcza w pierwszych miesiącach przyjmowania tabletek. Dlatego ocena nieregularnych krwawień ma znaczenie dopiero po upływie okresu adaptacyjnego trwającego około trzy cykle.

Jeśli nieregularne krwawienia nadal utrzymują się lub występują po poprzednio regularnych cyklach, należy rozważyć niehormonalne przyczyny i przeprowadzić odpowiednie badania diagnostyczne, aby wykluczyć nowotwory lub upewnić się, że pacjentka nie jest w ciąży. Może to wymagać wyłyżeczkowania jamy macicy.

U niektórych kobiet w okresie przyjmowania tabletek placebo nie wystąpi krwawienie z odstawienia. Jeżeli złożony doustny środek antykoncepcyjny przyjmowano zgodnie z zaleceniami opisanymi w punkcie 4.2, jest mało prawdopodobne, że kobieta jest w ciąży. Jeżeli jednak złożony doustny środek antykoncepcyjny nie był przyjmowany zgodnie z tymi wskazówkami w okresie poprzedzającym brak wystąpienia pierwszego krwawienia z odstawienia lub, jeśli nie wystąpiły dwa kolejne krwawienia z odstawienia, to przed kontynuowaniem stosowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego należy upewnić się, że pacjentka nie jest w ciąży.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Uwaga: należy zapoznać się z informacjami dotyczącymi innych stosowanych jednocześnie leków, aby rozpoznać możliwe interakcje.

- Wpływ innych produktów leczniczych na działanie produktu leczniczego Maginon.

Mogą wystąpić interakcje z produktami leczniczymi indukującymi enzymy mikrosomalne w postaci zwiększenia klirensu hormonów płciowych, co może prowadzić do krwawienia śródcyklicznego i (lub) braku skuteczności antykoncepcyjnej.

Postępowanie

Indukcja enzymów może być widoczna po kilku dniach leczenia. Maksymalna indukcja enzymów jest ogólnie widoczna w ciągu kilku tygodni. Po zaprzestaniu leczenia indukcja enzymów może się utrzymywać przez około 4 tygodnie.

Leczenie krótkoterminowe

Kobiety leczone produktami leczniczymi indukującymi enzymy powinny stosować mechaniczną lub inną metodę antykoncepcji oprócz złożonego doustnego produktu antykoncepcji. Dodatkowe metody muszą być stosowane podczas całego okresu terapii skojarzonej oraz przez 28 dni po zakończeniu leczenia. Jeśli leczenie to trwa dłużej niż koniec przyjmowania tabletek z opakowania złożonego doustnego produktu antykoncepcyjnego, następne opakowanie należy rozpocząć zaraz po poprzednim, bez zazwyczaj stosowanej przerwy w przyjmowaniu tabletek.

Leczenie długoterminowe

U kobiet długotrwale przyjmujących produkty lecznicze indukujące enzymy wątrobowe zaleca się stosowanie innej, niehormonalnej metody zapobiegania ciąży.

W piśmiennictwie opisano następujące interakcje.

Produkty lecznicze zwiększające klirens złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych (zmniejszające skuteczność poprzez indukcję enzymów) np. barbiturany, bosentan, karbamazepina, fenytoina, prymidon, ryfampicyna, produkt leczniczy stosowany w leczeniu zakażeń wirusem HIV rytonawir, newirapina, efawirenz, prawdopodobnie również felbamat, gryzeofulwina, okskarbamazepina, topiramata oraz produktów ziołowych zawierających ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*).

Produkty lecznicze wywierające wpływ na klirens złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych
Równoczesne stosowanie złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych z inhibitorami proteazy HIV i nienukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy, włączając połączenie z inhibitorami HCV, może zwiększać lub zmniejszać stężenie estrogenów lub progestagenów w osoczu. W niektórych przypadkach zmiany te mogą mieć znaczenie kliniczne.

Dlatego też przepisując równoczesne stosowanie produktów leczniczych przeciwko HIV/HCV należy wziąć pod uwagę możliwe interakcje oraz odpowiednie zalecenia. W przypadku wątpliwości, u kobiet, podczas terapii inhibitorami proteazy lub nienukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy należy stosować dodatkową, mechaniczną metodę antykoncepcji.

Główne metabolity drospirenonu w ludzkim osoczu są wytwarzane bez udziału układu cytochromu P₄₅₀. Dlatego też, inhibitory tego układu enzymatycznego prawdopodobnie nie wpływają na metabolizm drospirenonu.

- Oddziaływanie produktu leczniczego Maginon na działanie innych produktów leczniczych

Doustne środki antykoncepcyjne mogą wpływać na metabolizm niektórych innych substancji czynnych. Zatem stężenia osoczowe, jak i tkankowe mogą albo zwiększyć się (np. cyklosporyna), albo zmniejszyć (np. lamotrygina).

Na podstawie badań inhibicji w warunkach *in vitro* oraz analizy interakcji *in vivo* w grupie ochotniczek leczonych omeprazolem, symwastatyną oraz midazolamem jako substratami markerowymi stwierdzono, że ryzyko wpływu drospirenonu w dawce 3 mg na metabolizm innych leków jest niewielkie.

- Inne rodzaje interakcji

Nie wykazano istotnego wpływu na stężenie potasu w surowicy podczas jednoczesnego stosowania drospirenonu oraz inhibitorów konwertazy angiotensyny (ang. ACE) lub niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) u pacjentek bez niewydolności nerek. Niemniej jednak nie prowadzono badań jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Maginon z antagonistami aldosteronu lub lekami moczopędnymi oszczędzającymi potas. W takim przypadku podczas pierwszego cyklu leczenia należy oznaczyć stężenie potasu w surowicy. Patrz również punkt 4.4.

- Wyniki badań laboratoryjnych

Stosowanie steroidów antykoncepcyjnych może wpływać na wyniki niektórych badań laboratoryjnych, w tym na: parametry biochemiczne czynności wątroby, tarczycy, nadnerczy i nerek, stężenia białek osoczowych (nośnikowych), np. globuliny wiążącej kortykosteroidy oraz stężenia frakcji lipidów/lipoprotein, parametry metabolizmu węglowodanów i wskaźniki krzepnięcia oraz fibrynolizy. Zmienione wyniki badań laboratoryjnych zazwyczaj pozostają w granicach wartości prawidłowych. Drospirenon powoduje zwiększenie aktywności reninowej osocza i, przez niewielkie działanie przeciwminalokortykosteroidowe, zwiększenie stężenia aldosteronu w osoczu.

- Interakcje farmakodynamiczne

Jednoczesne stosowanie z produktami leczniczymi zawierającymi ombitazvir / paritaprevir / rytonawir i dasabuvir, z rybawiryną lub bez rybawiryny może zwiększać ryzyko występowania podwyższonych poziomów ALT (patrz punkty 4.3 i 4.4). Dlatego pacjentka stosująca produkt leczniczy Maginon musi przestawić się na inny alternatywny sposób antykoncepcji (np. antykoncepcję progestagenową lub metody niehormonalne) przed rozpoczęciem terapii skojarzonej z tym zestawieniem leków. Produkt leczniczy Maginon może zostać ponownie przepisany po upływie 2 tygodni od zakończenia leczenia powyższą kombinacją leków.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Produkt leczniczy Maginon nie jest wskazany do stosowania w ciąży.

Jeżeli kobieta zajdzie w ciążę w okresie stosowania produktu leczniczego Maginon, produkt leczniczy należy natychmiast odstawić. Wyniki badań epidemiologicznych przeprowadzonych na szeroką skalę, nie wykazują ani zwiększonego ryzyka wad wrodzonych u dzieci urodzonych przez kobiety stosujące złożone doustne środki antykoncepcyjne przed zajściem w ciążę, ani działania teratogennego w przypadku nieumyślnego stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych w ciąży.

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

Dostępne dane dotyczące stosowania produktu leczniczego Maginon w ciąży są zbyt ograniczone, by dopuszczać wnioski dotyczące szkodliwego wpływu produktu leczniczego Maginon na ciążę oraz stan zdrowia płodu lub noworodka. Do chwili obecnej odpowiednie dane epidemiologiczne nie są dostępne.

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

Karmienie piersią

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

Wpływ na płodność

Maginon jest wskazany jako środek antykoncepcyjny. Dane dotyczące powrotu płodności, patrz punkt 5.1.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu produktu leczniczego 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

W okresie stosowania produktu leczniczego Maginon, obserwowano następujące działania niepożądane.

Poniższa tabela przedstawia działania niepożądane według klasyfikacji układów i narządów MedDRA (MedDRA SOCs – ang.: MedDRA System Organ Class). Częstość występowania działań niepożądanych została określona na podstawie danych z badań klinicznych. Zastosowano najbardziej odpowiednie terminy według słownika MedDRA do opisu pewnych reakcji i ich synonimów oraz stanów pokrewnych.

Działania niepożądane związane ze stosowaniem leczniczego Maginon jako doustny środek antykoncepcyjny według klasyfikacji układów i narządów MedDRA oraz terminologii MedDRA.

Klasyfikacja układów i narządów (MedDRA wersja 9.1)	Często (≥1/100 do < 1/10)	Niezbyt często (≥1 /1000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1000)	Nieznana (nie może być oznaczona na podstawie dostępnych danych)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			kandydoza	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			Niedokrwistość, trombocytemia	
Zaburzenia układu immunologicznego			reakcja alergiczna	nadwrażliwość
Zburzenia endokrynologiczne			zburzenia endokrynologiczne	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			zwiększone łaknienie, jadłowstręt, hiperkaliemia, hiponatremia	

Zaburzenia psychiczne	chwiejność emocjonalna	depresja, nerwowość, senność	brak orgazmu, bezsenność	
Zaburzenia układu nerwowego	bóle głowy	zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, parestezje	zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, drżenie	
Zaburzenia oka			zapalenie spojówek, suchość w oczach, zaburzenia oczu	
Zaburzenia serca			tachykardia	
Zaburzenia naczyniowe		migrena, żylaki, nadciśnienie tętnicze	zapalenie żył, zaburzenia naczyniowe, krwawienie z nosa, omdlenia żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, tętnicze zaburzenia zakrzepowo-zatorowe	
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności	ból brzucha, wymioty, niestrawność, wzdęcia, zapalenie błony śluzowej żołądka, biegunka	powiększony brzuch, zaburzenia żołądka i jelit, uczucie pełności w brzuchu, przepuklina rozworu przełykowego, grzybice jamy ustnej, zaparcia, suchość w jamie ustnej	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			ból woreczka żółciowego, zapalenie woreczka żółciowego	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		trądzik, świąd, wysypka	ostuda, egzema, łysienie, trądzikowe zapalenie skóry, suchość skóry, rumień guzowaty, nadmierne owłosienie, zaburzenia skóry, rozstępy na skórze,	rumień wielopostaciowy

			kontaktowe zapalenie skóry, zapalenie skóry wywołane nadwrażliwością na światło, guzy na skórze	
Zaburzenia mięśniowo- szkieletowe i tkanki łącznej		ból pleców ból kończyn, kurcze mięśni		
Zaburzenia układu rozdroczego i piersi	ból piersi, krwotok maciczny* brak miesiączki	kandydozy pochwy, ból w obrębie miednicy, powiększenie piersi, dysplazja włóknisto- torbielowata piersi, krwawienie z macicy lub pochwy*, upławy, uderzenia gorąca, zapalenie pochwy, zaburzenia miesiączkowania, bolesne miesiączkowania, skąpe miesiączki, krwotok miesiączkowy, suchość pochwy, podejrzaný obraz cytologiczny rozmazu w klasyfikacji papanicolau, obniżenie libido	bolesne stosunki płciowe, zapalenie sromu i pochwy, krwawienie po stosunku, krwawienie z odstawienia, torbiele w piersiach, rozrost piersi, nowotwory piersi, polipy szyjki, macicy, atrofia endometrium, torbiele jajników, powiększenie macicy	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		osłabienie nasilone pocenie obrzęk (obrzęk ogólny, obrzęk obwodowy, obrzęk twarzy)	złe samopoczucie	
Badania diagnostyczne		zwiększenie masy ciała	zmniejszenie masy ciała	

*zaburzenia krwawień zazwyczaj ustępują podczas kontynuowania leczenia

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 niedokrwiennego, zakrzepicy żyłnej oraz zatorowości płucnej, zostały one szerzej omówione w punkcie 4.4.

U kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne obserwowano także inne ciężkie działania niepożądane, które zostały omówione w punkcie 4.4:

- nadciśnienie tętnicze;
- nowotwory wątroby;
- wystąpienie lub pogorszenie stanów chorobowych dla których związek ze stosowaniem złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych nie jest jednoznaczny: choroba Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, padaczka, migrena, mięśniak macicy, porfiria, toczeń rumieniowaty układowy, opryszczka ciężarnych, płasawica Sydenhama, zespół hemolityczno-mocznicowy, żółtaczka cholestatyczna;
- ostuda;
- ostre lub przewlekłe zaburzenia czynności wątroby wymagają niekiedy przerwania stosowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego do czasu powrotu parametrów czynności wątroby do wartości prawidłowych;
- u kobiet z dziedziczną skłonnością do egzogennego obrzęku naczynioruchowego estrogeny mogą wywołać lub pogorszyć objawy obrzęku naczynioruchowego.

Raka piersi rozpoznaje się nieznacznie częściej w grupie kobiet stosujących doustne środki antykoncepcyjne. Ponieważ rak piersi występuje rzadko u kobiet w wieku poniżej 40 lat, zwiększenie liczby zdiagnozowanych przypadków jest niewielkie, w porównaniu do całkowitego ryzyka raka piersi. Związek przyczynowy ze stosowaniem złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych nie jest znany. Dalsze informacje, patrz punkt 4.3 oraz 4.4.

Interakcje

Krwawienie śródcykliczne lub nieskuteczność działania antykoncepcyjnego może być wynikiem interakcji innych produktów leczniczych (induktorów enzymatycznych) z produktami złożonej antykoncepcji doustnej (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 krajowego systemu zgłaszania do Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: (22) 49 21 301, faks: (22) 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Jak dotąd nie opisano przypadków przedawkowania produktu leczniczego Maginon. Na podstawie doświadczeń ogólnych, dotyczących przedawkowania innych złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych wiadomo, że w przypadku przedawkowania tabletek zawierających substancję czynną mogą wystąpić następujące objawy: nudności, wymioty oraz niewielkie krwawienie z pochwy u młodych dziewcząt. Nie istnieje antidotum, a dalsze leczenie powinno być objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: progestageny i estrogeny, produkt złożony, kod ATC: G03AA12.

Wskaźnik Pearl dla niepowodzenia metody: 0,41 (górną dwustronną granicą 95% przedziału ufności: 0,85).

Całkowity wskaźnik Pearl (niepowodzenie metody + błąd pacjentki): 0,80 (górną dwustronną granicą 95% przedziału ufności: 1,30).

Działanie antykoncepcyjne produktu leczniczego Maginon jest wynikiem interakcji różnych czynników, z których najważniejsze jest zahamowanie owulacji i zmiany obrębie w endometrium.

W 3-cyklowych badaniach hamowania owulacji porównano drospirenon w dawce 3 mg + etynyloestradiol w dawce 0,20 mg w 24-dniowym schemacie podawania i 21-dniowym schemacie podawania. Stwierdzono, iż 24-dniowy schemat związany był z większym stopniem zahamowania rozwoju pęcherzyków. Po celowo wprowadzanych błędach w dawkowaniu podczas trzeciego cyklu leczenia, u większego odsetka kobiet leczonych w schemacie 21-dniowym wykazano aktywność jajników, w tym owulacji, w porównaniu do kobiet leczonych w schemacie 24-dniowym. Aktywność jajników powróciła do poziomów sprzed leczenia w czasie cyklu po leczeniu u 91,8% kobiet, które były leczone w schemacie 24-dniowym.

Produkt leczniczy Maginon to złożony doustny środek antykoncepcyjny, zawierający etynyloestradiol oraz progestagen drospirenon. W dawkach terapeutycznych drospirenon wykazuje również działanie przeciwandrogenne oraz niewielkie przeciwmineralokortykosteroidowe. Nie wykazuje właściwości estrogennych, glikokortykosteroidowych oraz przeciwiglikokortykosteroidowych. To sprawia, że profil farmakologiczny drospirenonu jest podobny do naturalnego hormonu progesteronu.

Wyniki badań klinicznych wskazują na to, że ze względu na słabe właściwości przeciwmineralokortykosteroidowe produkt leczniczy Maginon ma słabe działanie przeciwmineralokortykosteroidowe.

Przeprowadzono dwa wieloośrodkowe, randomizowane badania kliniczne kontrolowane placebo, z podwójnie ślepą próbą, w celu określenia bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu leczniczego Maginon, u kobiet z umiarkowanym trądzikiem pospolitym.

Po 6 miesiącach leczenia złożonym środkiem antykoncepcyjnym, zawierającym etynyloestradiol oraz drospirenon, w porównaniu z placebo, stwierdzono statystycznie znamienne zmniejszenie ilości zmian zapalnych o 15,6% (49,3% w porównaniu do 33,7%), zmniejszenie zmian niezapalnych o 18,5% (40,6% w porównaniu do 22,1%) oraz zmniejszenie o 16,5% ilości wszystkich zmian (44,6% w porównaniu do 28,1%). Ponadto większy procent osób badanych, 11,8% (18,6% w porównaniu do 6,8%) wykazywał się „czystą” skórą lub „prawie czystą” skórą według skali ISGA (ang. Investigator's Static Global Assessment).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Drospirenon

Wchłanianie

Drospirenon podany doustnie jest szybko i prawie całkowicie wchłaniany. Maksymalne stężenie substancji czynnej w surowicy wynoszące 38 ng/ml występuje po około 1-2 godzin po przyjęciu pojedynczej dawki. Biodostępność wynosi między 76% i 85%. Jednoczesne spożycie pokarmu nie wpływa na biodostępność biologiczną drospirenonu.

Dystrybucja

Po podaniu doustnym stężenie drospirenonu w surowicy zmniejsza się z końcowym okresem półtrwania wynoszącym 31 godzin. Drospirenon wiąże się z albuminami w surowicy; nie wiąże się z globuliną wiążącą hormony płciowe (ang. Sex Hormone Binding Globulin, SHBG) ani z globuliną wiążącą kortykosteroidy (ang. Corticoid Binding Globulin, CBG). Tylko 3%-5% całkowitego stężenia substancji czynnej w surowicy występuje w postaci wolnego steroidu. Zwiększenie stężenia SHBG indukowanego etynyloestradiolem nie wpływa na wiązanie drospirenonu z białkami. Średnia pozorna objętość dystrybucji drospirenonu wynosi $3,7 \pm 1,2$ l/kg mc.

Metabolizm

Drospirenon po podaniu doustnym jest w znacznym stopniu metabolizowany. Główne metabolity w osoczu to: kwasowa postać drospirenonu powstająca na skutek otwarcia pierścienia laktonowego oraz 3-siarczan 4,5-dihydrodrospirenonu; oba związki powstają bez udziału układu cytochromu P₄₅₀. Drospirenon jest w niewielkim stopniu metabolizowany przez układ cytochromu P₄₅₀ 3A4; w warunkach *in vitro* wykazano zdolność drospirenonu do hamowania cytochromalnych układów enzymatycznych P₄₅₀ 1 A1, P₄₅₀ 2C9 i P₄₅₀ 2C19.

Wydalanie

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

Stan stacjonarny

Podczas cyklu stosowania produktu maksymalne stężenie drospirenonu w surowicy w stanie stacjonarnym wynoszące około 70 ng/ml, osiągnęto po około 8 dniach leczenia. Stężenie drospirenonu w surowicy charakteryzuje się kumulacją przy współczynniku równym w przybliżeniu 3 jako skutek proporcji końcowego okresu półtrwania i przerwy w stosowaniu kolejnych dawek.

Szczególne grupy pacjentów

Wpływ zaburzeń czynności nerek

Stężenia drospirenonu w surowicy w stanie stacjonarnym u kobiet z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny CL_{cr} = 50-80 ml/min) były porównywalne do stężeń 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% wyższe, w porównaniu do stężeń u kobiet z prawidłową czynnością nerek. Drospirenon był również dobrze tolerowany u kobiet z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Stosowanie drospirenonu nie wywierało żadnego, klinicznie istotnego, wpływu na stężenie potasu w surowicy.

Wpływ zaburzeń czynności wątroby

W badaniu z zastosowaniem pojedynczych dawek, u ochotników z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby, stwierdzono zmniejszenie klirensu po podaniu doustnym (CL/f) o około 50% w porównaniu do osób z prawidłową czynnością wątroby. Obserwowane zmniejszenie klirensu drospirenonu u ochotniczek z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby nie przekłada się na żadne zależności stężeń potasu we krwi. Nawet w przypadku współistniejącej cukrzycy oraz leczenia skojarzonego ze spironolaktonem (dwa czynniki zwiększające ryzyko hiperkaliemii), nie obserwowano zwiększenia stężenia potasu w surowicy ponad górną granicę normy. Można wnioskować, że drospirenon jest dobrze tolerowany przez pacjentki z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (stopień B w skali Childa-Pugha).

Grupy etniczne

Nie obserwowano istotnych klinicznie różnic we właściwościach farmakokinetycznych drospirenonu oraz etynyloestradiolu pomiędzy kobietami rasy kaukaskiej i japońskiej.

Etynyloestradiol

Wchłanianie

Etynyloestradiol podany doustnie jest szybko i całkowicie wchłaniany. Maksymalne stężenie w surowicy, wynoszące około 33 pg/ml, występuje w ciągu 1-2 godzin po doustnym podaniu pojedynczej dawki. Bezwzględna dostępność biologiczna wynosi około 60% z uwagi na efekt pierwszego przejścia oraz zjawisko koniugacji przed przedostaniem się substancji do krążenia. Jednoczesne spożycie pokarmu spowodowało zmniejszenie dostępności biologicznej etynyloestradiolu u około 25% badanych osób, podczas gdy u pozostałych osób nie obserwowano żadnych zmian.

Dystrybucja

Stężenie etynyloestradiolu w surowicy ulega zmniejszeniu w dwóch fazach; końcowa faza dyspozycji charakteryzuje się okresem półtrwania wynoszącym około 24 godziny. Etynyloestradiol podlega silnemu, nieswoistemu wiązaniu przez albuminy w surowicy (około 98,5%) i indukuje zwiększenie stężenia SHBG w surowicy. Oznaczona pozorna objętość dystrybucji wynosi 5 l/kg mc.

Metabolizm

Przed wniknięciem do krążenia ustrojowego etynyloestradiol ulega koniugacji w błonie śluzowej jelita cienkiego 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 ulegających sprzęganiu i tworzących glukuroniany i siarczany. Klirens metaboliczny etynyloestradiolu w surowicy wynosi około 5 ml/min/kg mc.

Wydalenie

Etynyloestradiol nie jest wydalany w znaczącym stopniu w postaci niezmienionej. Metabolity etynyloestradiolu są wydalane z moczem i żółcią w stosunku 4:6. Okres półtrwania wydalania metabolitów wynosi około 1 dzień.

Stan stacjonarny

Stan stacjonarny ustala się w drugiej połowie cyklu stosowania produktu; kumulacja etynyloestradiolu w surowicy charakteryzuje się współczynnikiem równym w przybliżeniu 2,0 do 2,3.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach na zwierzętach laboratoryjnych stwierdzono, że działanie drospirenonu oraz etynyloestradiolu nie wykraczało poza znane efekty farmakologiczne. Szczególnie w badaniu toksyczności w procesie reprodukcji stwierdzono działanie toksyczne wobec zarodków i płodów u zwierząt; uznaje się, że działanie to jest specyficzne dla każdego gatunku. U szczurów otrzymujących dawki przekraczające dawki stosowane w produkcie leczniczym Maginon odnotowano wpływ na różnicowanie płciowe płodów szczurów; tego efektu nie obserwowano u małp.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Tabletki powlekane zawierające substancje czynne (różowe):

Rdzeń tabletki:

Laktoza jednowodna

Skrobia żelowana kukurydziana

Powidon K-30 (E1201)

Kroskarmeloza sodowa

Polisorbat 80 (E433)

Magnezu stearynian (E470b)

Otoczka tabletki:

Alkohol poliwinylowy
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol 3350
Talk (E553b)
Żelaza tlenek żółty (E172)
Żelaza tlenek czerwony (E172)
Żelaza tlenek czarny (E172)

Tabletki powlekane placebo (białe):

Rdzeń tabletki:

Laktoza bezwodna
Powidon K-30 (E 1201)
Magnezu stearynian (E 470b)

Otoczka tabletki:

Alkohol poliwinylowy
Tytanu dwutlenek (E 171)
Makrogol 3350
Talk (E553b)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Przezroczysty lub nieznacznie opalizujący blister z folii PVC/PVdC/Aluminium.

Wielkości opakowań:

1x28 tabletek powlekanych (24 tabletki zawierające substancje czynne oraz 4 tabletki placebo)
3x28 tabletek powlekanych (24 tabletki zawierające substancje czynne oraz 4 tabletki placebo)
6x28 tabletek powlekanych (24 tabletki zawierające substancje czynne oraz 4 tabletki placebo)
13x28 tabletek powlekanych (24 tabletki zawierające substancje czynne oraz 4 tabletki placebo)

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania produktu leczniczego

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA

DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Medreg s.r.o.
Krčmářovská 223/33
196 00 Prague
Republika Czeska

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

22183

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

2014-11-07

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2014-11-07
2016-05-20
2017-11-17