

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Milvane, 0,05 mg + 0,03 mg; 0,07 mg + 0,04 mg; 0,10 mg + 0,03 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

6 beżowych tabletek powlekanych:

każda tabletki powlekana zawiera 0,05 mg gestodenu i 0,03 mg etynyloestradiolu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

każda tabletki powlekana zawiera 37,46 mg laktozy jednowodnej i 19,37 mg sacharozy.

5 ciemnobrązowych tabletek powlekanych:

każda tabletki powlekana zawiera 0,07 mg gestodenu i 0,04 mg etynyloestradiolu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

każda tabletki powlekana zawiera 37,43 mg laktozy jednowodnej i 19,18 mg sacharozy.

10 białych tabletek powlekanych:

każda tabletki powlekana zawiera 0,10 mg gestodenu i 0,03 mg etynyloestradiolu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

każda tabletki powlekana zawiera 37,41 mg laktozy jednowodnej i 19,66 mg sacharozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Antykoncepcja doustna

Decyzja o przepisaniu produktu leczniczego Milvane 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 Milvane, w odniesieniu do innych złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych (patrz punkty 4.3 oraz 4.4).

## 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Sposób podawania: podanie doustne

### Dawkowanie

#### **Jak stosować produkt leczniczy Milvane**

Złożone doustne środki antykoncepcyjne przyjmowane zgodnie z zaleceniami mają współczynnik zawodności około 1% na rok. Ten współczynnik może być większy w przypadku pominięcia tabletki lub przyjmowania tabletek w sposób nieprawidłowy.

Tabletki należy przyjmować w kolejności wskazanej na opakowaniu, codziennie, mniej więcej o tej samej porze, popijając w razie potrzeby niewielką ilością płynu. Przez 21 kolejnych dni należy przyjmować 1 tabletkę na dobę. Każde kolejne opakowanie należy rozpoczynać po 7-dniowej przerwie, podczas której nie przyjmuje się tabletek i kiedy zwykle występuje krwawienie z odstawienia. Krwawienie rozpoczyna się zwykle po 2 - 3 dniach od przyjęcia ostatniej tabletki i może trwać jeszcze po rozpoczęciu następnego opakowania.

#### **Jak rozpocząć przyjmowanie produktu leczniczego Milvane**

- Brak antykoncepcji hormonalnej w poprzednim miesiącu  
Przyjmowanie tabletek należy rozpocząć w 1. dniu naturalnego cyklu miesięczkowego (tzn. w pierwszym dniu krwawienia miesięczkowego). Przyjmowanie tabletek można również rozpocząć w okresie między 2. a 5. dniem cyklu miesięczkowego; w takim przypadku podczas pierwszego cyklu przez pierwsze 7 dni przyjmowania tabletek zaleca się stosowanie dodatkowej antykoncepcji mechanicznej.
- Zmiana innego złożonego hormonalnego środka antykoncepcyjnego (doustny środek antykoncepcyjny, system terapeutyczny dopochwowy lub system transdermalny).  
Zaleca się rozpoczęcie przyjmowania produktu Milvane w 1. dniu po przyjęciu ostatniej tabletki zawierającej substancje czynne poprzedniego złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego, jednak nie później niż w 1. dniu po zwykłej przerwie w stosowaniu tabletek zawierających substancje czynne lub placebo w ramach stosowania poprzedniego złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego. W przypadku stosowania systemu terapeutycznego dopochwowego lub systemu transdermalnego, przyjmowanie produktu Milvane zaleca się rozpocząć w dniu usunięcia systemu, ale nie później niż w dniu, w którym należałoby zastosować kolejny system.
- Zmiana z produktu zawierającego wyłącznie progestagen (minitabletka, wstrzyknięcie, implant lub systemu terapeutycznego domacicznego uwalniającego progestagen). Kobiety przyjmujące minitabletkę mogą przejść na stosowanie produktu Milvane w dowolnym dniu. Jeśli stosowano implant lub system terapeutyczny domaciczny, przyjmowanie produktu Milvane można rozpocząć w dniu ich usunięcia, a jeśli wstrzyknięcia – w dniu planowanego kolejnego wstrzyknięcia. Niemniej jednak w takich przypadkach należy poinformować kobietę o konieczności stosowania dodatkowej antykoncepcji mechanicznej przez pierwsze 7 dni przyjmowania tabletek.
- Po poronieniu w pierwszym trymestrze ciąży. Przyjmowanie produktu Milvane można rozpocząć natychmiast. W takim przypadku nie jest konieczne stosowanie dodatkowych metod antykoncepcji.
- Po porodzie lub poronieniu w drugim trymestrze ciąży. Należy poinformować kobietę, że przyjmowanie tabletek trzeba rozpocząć od 21 do 28 dni po porodzie lub poronieniu w drugim trymestrze ciąży. W przypadku późniejszego rozpoczęcia stosowania tabletek należy poinformować kobietę o konieczności stosowania dodatkowej antykoncepcji mechanicznej przez pierwsze 7 dni przyjmowania tabletek. Jeśli doszło do stosunku, przed rozpoczęciem przyjmowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego należy upewnić się, że pacjentka nie jest w ciąży lub odczekać do wystąpienia pierwszego krwawienia miesięczkowego.

Kobiety karmiące piersią, patrz punkt 4.6.

## Postępowanie w przypadku pominięcia tabletki

Jeżeli od czasu planowego przyjęcia tabletki upłynęło mniej niż 12 godzin, skuteczność ochrony antykoncepcyjnej nie ulega zmniejszeniu. Przypomniawszy sobie o pominiętej dawce, należy natychmiast zażyć tabletkę, a kolejne dawki stosować o zwykłej porze.

Jeżeli od czasu planowego przyjęcia tabletki upłynęło więcej niż 12 godzin, skuteczność ochrony antykoncepcyjnej może się zmniejszyć. W takim przypadku należy postępować zgodnie z następującymi dwiema podstawowymi zasadami:

1. nie należy przerywać stosowania tabletek na dłużej niż 7 dni,
2. odpowiednie hamowanie osi podwzgórzowo-przysadkowo-jajnikowej uzyskuje się po 7 dniach ciągłego przyjmowania tabletek.

Zgodnie ze wspomnianymi zasadami w codziennej praktyce lekarskiej można udzielać następujących informacji na temat zażywania tabletek:

- 1. tydzień

Przypomniawszy sobie o pominiętej dawce należy natychmiast zażyć tabletkę, nawet jeżeli oznacza to jednoczesne przyjęcie dwóch tabletek. Następne tabletki należy przyjmować o zwykłej porze. Ponadto przez kolejne 7 dni należy dodatkowo stosować antykoncepcję mechaniczną, np. prezerwatywę. Jeżeli w ciągu poprzednich 7 dni doszło do stosunku, należy uwzględnić możliwość zajścia w ciążę. Im więcej dawek pominięto i im bliżej jest do przerwy w stosowaniu tabletek, tym większe jest ryzyko zajścia w ciążę.

- 2. tydzień

Przypomniawszy sobie o pominiętej dawce należy natychmiast zażyć tabletkę, 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 środków antykoncepcyjnych. W przeciwnym razie lub jeżeli pominięto więcej niż 1 dawkę należy przez 7 dni stosować dodatkową metodę antykoncepcji.

- 3. tydzień

Istnieje znaczne ryzyko zmniejszenia skuteczności metody ze względu na zbliżającą się przerwę w przyjmowaniu tabletek. Jednak odpowiednio dostosowując schemat przyjmowania tabletek, można zapobiec zmniejszeniu skuteczności ochrony antykoncepcyjnej. Stosowanie jednej z poniższych dwóch opcji powoduje, że nie ma konieczności używania dodatkowych metod antykoncepcji, pod warunkiem, że stosowano właściwe dawkowanie przez 7 dni poprzedzających pominięcie dawki. W przeciwnym razie należy poinformować kobietę, że powinna zastosować pierwszą z wymienionych dwóch opcji oraz że przez 7 kolejnych dni powinna stosować dodatkową metodę antykoncepcji.

1. Przypomniawszy sobie o pominiętej dawce należy natychmiast zażyć tabletkę, nawet jeżeli oznacza to jednoczesne przyjęcie dwóch tabletek. Następne tabletki należy przyjmować o zwykłej porze. Natychmiast po zakończeniu bieżącego opakowania należy rozpocząć następne opakowanie - oznacza to, że trzeba pominąć przerwę po zakończeniu jednego i przed rozpoczęciem kolejnego opakowania. Do czasu zakończenia drugiego opakowania nie powinno wystąpić krwawienie z odstawienia, niemniej jednak w niektórych przypadkach podczas dni, kiedy stosuje się tabletki może wystąpić plamienie lub niewielkie krwawienie.
2. Można również zalecić zaprzestanie przyjmowania tabletek z bieżącego opakowania. Należy przerwać stosowanie produktu na 7 dni (wliczając dni, w których pominięto przyjmowanie tabletek), a następnie rozpocząć nowe opakowanie.

W przypadku braku krwawienia w ciągu pierwszej normalnej przerwy w stosowaniu tabletek po pominięciu dawek należy uwzględnić możliwość zajścia w ciążę.

### **Zalecenia w przypadku zaburzeń żołądkowo-jelitowych**

W razie poważnych zaburzeń ze strony przewodu pokarmowego wchłanianie leku może nie być całkowite. W takim przypadku należy stosować dodatkowe metody antykoncepcyjne.

Jeżeli w ciągu 3 do 4 godzin po przyjęciu tabletki wystąpią wymioty, należy zastosować zalecenia dotyczące pominięcia dawek przedstawione w punkcie „Postępowanie w przypadku pominięcia tabletki”. Jeżeli kobieta nie chce zmieniać normalnego dotychczasowego schematu stosowania tabletek, powinna przyjąć dodatkową(-e) tabletkę(-i) z nowego (dodatkowego) opakowania.

### **Jak zmienić lub opóźnić wystąpienie krwawienia z odstawienia**

Aby opóźnić czas wystąpienia krwawienia miesięczkowego, należy kontynuować przyjmowanie ostatnich 10 tabletek z kolejnego opakowania produktu Milvane (bez przerwy). Wydłużenie okresu do wystąpienia krwawienia z odstawienia może trwać najwyżej 10 dni, czyli do zakończenia drugiego opakowania. W czasie wydłużonego cyklu może wystąpić niewielkie krwawienie lub plamienie. Następnie, po normalnej 7-dniowej przerwie, należy wznowić regularne przyjmowanie produktu Milvane.

Aby zmienić dzień wystąpienia krwawienia z odstawienia na inny dzień tygodnia niż w stosowanym schemacie, można skrócić 7-dniową przerwę o dowolną liczbę dni. Im krótsza przerwa, tym większe jest ryzyko, że krwawienie z odstawienia nie wystąpi i że w trakcie przyjmowania tabletek z kolejnego opakowania będą występowały niewielkie krwawienia w środku cyklu oraz plamienia (podobnie jak w przypadku opóźnienia wystąpienia krwawienia miesięczkowego).

## **4.3 Przeciwwskazania**

Złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych nie należy stosować w następujących przypadkach.

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Występowanie lub ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ang. venous thromboembolism, VTE)
  - 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
- Aktualne lub przebyte zapalenie trzustki, któremu towarzyszyła znaczna hipertriglicydemia.
- Aktualna lub przebyta ciężka choroba wątroby (do czasu powrotu wyników prób czynnościowych wątroby do prawidłowych wartości).
- Aktualne lub przebyte łagodne bądź złośliwe nowotwory wątroby.
- Wystąpienie lub podejrzenie wystąpienia nowotworów hormonozależnych (np. nowotworów narządów płciowych lub piersi).
- Krwawienie z dróg rodnych o nieustalonej etiologii.

Produkt leczniczy Milvane jest przeciwwskazany w przypadku jednoczesnego stosowania produktów leczniczych zawierających ombitaswir, parytaprewir, rytonawir i dazabuwir (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 Milvane.

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

- Zaburzenia układu krążenia

##### 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, norgestymat lub noretisteron jest związane z najmniejszym ryzykiem żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Stosowanie innych produktów, takich jak produkt leczniczy Milvane 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 Milvane, 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 środków antykoncepcyjnych i nie są w ciąży, w okresie roku rozwinie się żylna choroba zakrzepowo-zatorowa. Jakkolwiek ryzyko to może być znacznie większe, w zależności od czynników ryzyka występujących u danej pacjentki (patrz poniżej). Szacuje się<sup>1</sup>, że spośród 10 000 kobiet, które stosują złożone hormonalne środki antykoncepcyjne zawierające gestoden, u około 9 do 12 kobiet w okresie roku rozwinie się żylna choroba zakrzepowo-

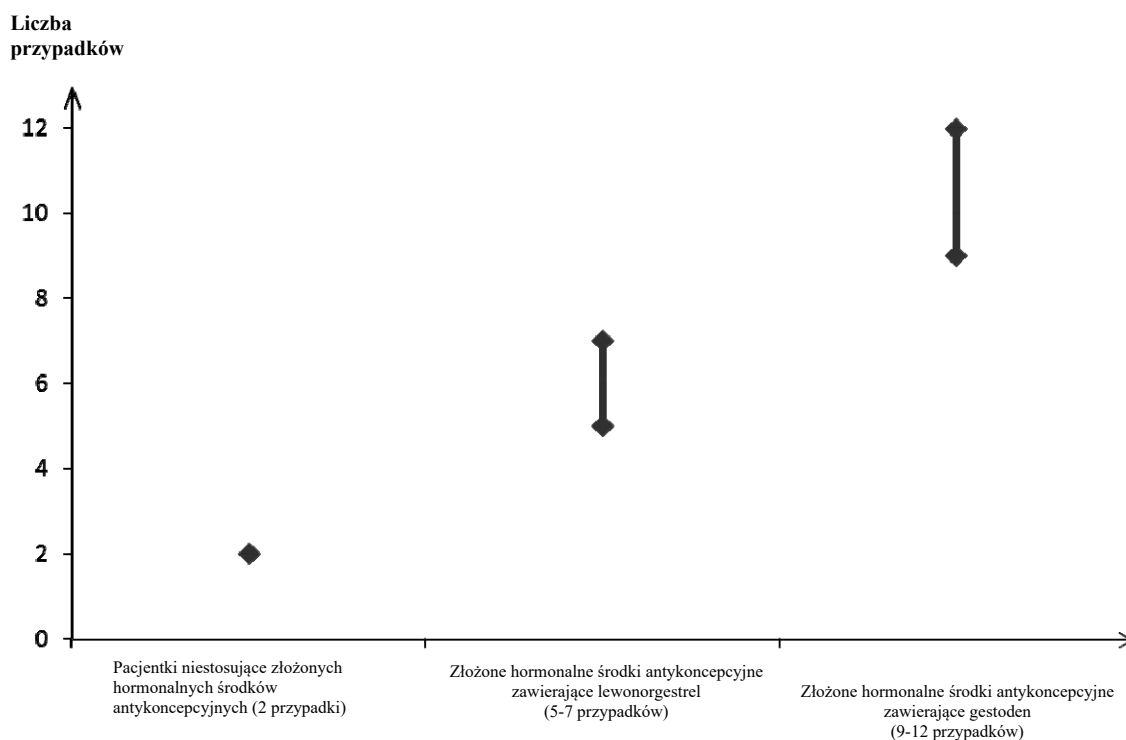
<sup>1</sup> Częstość została oszacowana na podstawie wszystkich dostępnych danych epidemiologicznych, z wykorzystaniem relatywnego ryzyka dla różnych produktów leczniczych w porównaniu do złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych zawierających lewonorgestrel.

zatorowa, w porównaniu do około 6 kobiet<sup>2</sup> stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne zawierające lewonorgestrel.

W obydwu sytuacjach, liczba przypadków żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej 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 choroby zakrzepowo-zatorowej 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, kręzkowych, nerkowych lub w żyłach i tętnicach siatkówki.

#### **Czynniki ryzyka żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej**

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). Stosowanie produktu leczniczego Milvane jest przeciwwskazane, jeśli u pacjentki występuje jednocześnie kilka czynników ryzyka, zwiększających ryzyko zakrzepicy żylnych (patrz punkt 4.3). Jeśli u kobiety występuje więcej niż jeden czynnik ryzyka, możliwe jest, że zwiększenie ryzyka jest większe niż suma pojedynczych czynników – w tym przypadku należy ocenić całkowite ryzyko żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej. Jeśli ocena stosunku korzyści do ryzyka jest negatywna, nie należy przepisywać złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych (patrz punkt 4.3).

**Tabela 1: Czynniki ryzyka żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej**

Czynnik ryzyka	Uwagi
Otyłość (wskaźnik masy ciała (BMI))	Ryzyko istotnie zwiększa się ze wzrostem BMI.

<sup>2</sup> 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.

powyżej 30 kg/m <sup>2</sup> )	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  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 Milvane 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 żyłą 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 („Wpływ na płodność, ciążę i laktację” 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 naczyń 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 2). Stosowanie produktu leczniczego Milvane 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 2: Czynniki ryzyka tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych**

<b>Czynnik ryzyka</b>	<b>Uwagi</b>
Wiek	Szczególnie w wieku powyżej 35 lat
Palenie	Należy dokładnie pouczyć kobiety, aby nie paliły, jeśli zamierzają stosować złożone hormonalne środki antykoncepcyjne. Kobiety w wieku powyżej 35 lat, które nie zaprzestały palenia, należy dokładnie pouczyć, aby stosowały inną metodę antykoncepcji.
Nadciśnienie tętnicze	
Otyłość (wskaźnik masy ciała (BMI) powyżej 30 kg/m <sup>2</sup> );	Ryzyko istotnie wzrasta wraz ze wzrostem BMI. Jest to szczególnie ważne dla kobiet, u których występują również inne czynniki ryzyka
Dodatni wywiad rodzinny (występowanie 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 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 mięśnia sercowego (ang. myocardial infarction, MI) mogą obejmować:

- 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, nudności, wymioty lub zawroty głowy;
- skrajne osłabienie, niepokój lub spłyconie oddechu;
- przyspieszone lub nieregularne bicie serca.

- Nowotwory

Najważniejszym czynnikiem ryzyka raka szyjki macicy jest przewlekła infekcja wirusem HPV.

W niektórych badaniach epidemiologicznych wykazano wzrost ryzyka raka szyjki macicy u kobiet długotrwałe stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne. Wciąż istnieją jednak rozbieżności dotyczące wpływu dodatkowych czynników, takich jak badanie szyjki macicy, zachowania seksualne oraz stosowanie mechanicznej antykoncepcji.

W metaanalizie 54 badań epidemiologicznych wykazano, że istnieje nieznacznie zwiększone ryzyko względne (*Relative Risk*, RR=1,24) raka piersi u kobiet aktualnie stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne. Zwiększone ryzyko stopniowo zanika w ciągu 10 lat od zakończenia przyjmowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego. Rak piersi rzadko występuje u kobiet przed 40. rokiem życia. Tak więc zwiększona liczba rozpoznań tego nowotworu u kobiet aktualnie lub niedawno stosujących złożony doustny środek antykoncepcyjny jest niewielka w stosunku do całkowitego ryzyka raka piersi. We wspomnianych badaniach nie dostarczono dowodów na istnienie związku przyczynowo-skutkowego. Obserwowane zwiększone ryzyko może wynikać z wcześniejszego rozpoznawania raka piersi u kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne, efektów biologicznych złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych lub obu tych czynników łącznie. U kobiet, które stosowały złożone doustne środki antykoncepcyjne, rozpoznawany rak piersi jest zwykle mniej zaawansowany klinicznie niż u kobiet, które nigdy nie stosowały tych produktów.

U kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne w rzadkich przypadkach opisywano występowanie łagodnych nowotworów wątroby, a jeszcze rzadziej złośliwych nowotworów wątroby. W pojedynczych przypadkach te nowotwory prowadziły do wystąpienia zagrażających życiu krwotoków do jamy brzusznej. U kobiet przyjmujących złożone doustne środki antykoncepcyjne w czasie diagnostyki różnicowej silnego bólu w nadbrzuszu, powiększenia wątroby lub objawów krwotoku do jamy brzusznej należy uwzględnić możliwość rozpoznania nowotworu wątroby.

- Inne stany kliniczne

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

Wprawdzie u wielu kobiet przyjmujących złożone doustne środki antykoncepcyjne obserwowano niewielkie podwyższenie ciśnienia tętniczego krwi, rzadko rozpoznawano wzrost ciśnienia istotny klinicznie. Jednak, jeżeli podczas przyjmowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego dojdzie do wystąpienia utrwałonego nadciśnienia tętniczego, lekarz powinien rozważyć zaprzestanie stosowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego i wdrożenie leczenia

przeciwnadciśnieniowego. Jeżeli istnieją wskazania, to po uzyskaniu prawidłowych wartości ciśnienia tętniczego na skutek leczenia przeciwnadciśnieniowego można ponownie rozpocząć stosowanie złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych.

Opisywano występowanie następujących stanów lub pogorszenie ich przebiegu zarówno w czasie ciąży, jak i podczas stosowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego, jednak nie dowiedziono w pełni istnienia związku pomiędzy tymi stanami, a stosowaniem złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego: żółtaczka i (lub) świąd związane z zastojem żółci, 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 wywoływać lub pogarszać objawy tej choroby.

Ostre lub przewlekłe zaburzenia czynności wątroby mogą wymagać przerwania stosowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego do czasu powrotu markerów czynności wątroby do wartości prawidłowych. Nawrót żółtaczki cholestatycznej, która po raz pierwszy wystąpiła w ciąży lub podczas poprzedniego stosowania steroidowych hormonów płciowych, wymaga zaprzestania przyjmowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych.

Wprawdzie złożone doustne środki antykoncepcyjne mogą mieć wpływ na insulinooporność obwodową i tolerancję glukozy, ale nie ma dowodów potwierdzających konieczność zmiany ustalonej terapii przeciwcukrzycowej u kobiet przyjmujących złożone doustne środki antykoncepcyjne zawierające małą dawkę estrogenów (<0,05 mg etynyloestradiolu). Niemniej jednak podczas stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych należy dokładnie monitorować stan kobiet chorujących na cukrzycę.

Wykazano związek pomiędzy stosowaniem złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych i chorobą Leśniowskiego-Crohna oraz wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.

Niekiedy może pojawić się ostuda, zwłaszcza u kobiet, u których w przeszłości wystąpiła ostuda ciążowa. Kobiety predysponowane do występowania ostudy powinny unikać ekspozycji na słońce i promieniowanie ultrafioletowe podczas stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych.

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

Produkt zawiera sacharozę i nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy.

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.

#### Podwyższony poziom ALT

W trakcie badań klinicznych z udziałem pacjentów leczonych z powodu zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) produktami leczniczymi zawierającymi ombitaswir, parytaprewir, rytonawir i dazabuwir niezależnie od podawania rybawiryny, wzrost stężenia aminotransferazy (ALT) większy niż pięciokrotność górnej granicy normy (GGN) występował znacząco częściej u kobiet stosujących leki zawierające etynyloestradiol, takie jak złożone środki antykoncepcyjne (patrz punkty 4.3 oraz 4.5).

### **Wymagane badania lekarskie**

Przed rozpoczęciem lub wznowieniem stosowania produktu leczniczego Milvane 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 Milvane w porównaniu z innymi złożonymi hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi, objawy żyłnej 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 dawki (patrz punkt 4.2), zaburzeń ze strony przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.2) lub jednoczesnego stosowania innych leków (patrz punkt 4.5).

### **Zmniejszona kontrola cyklu**

Podczas stosowania wszystkich złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych mogą wystąpić nieregularne krwawienia (plamienie lub krwawienie śródcykliczne), zwłaszcza w pierwszych miesiącach przyjmowania tabletek. Dlatego ocena nieregularnych krwawień ma znaczenie po upływie okresu adaptacyjnego trwającego mniej więcej 3 cykle.

Jeżeli nieregularne krwawienia utrzymują się lub występują u kobiety, u której uprzednio występowały regularne cykle, należy rozważyć przyczyny niehormonalne i przeprowadzić odpowiednie badania diagnostyczne w celu wykluczenia nowotworów złośliwych lub ciąży. Może to wymagać także łyżeczkowania jamy macicy.

U niektórych kobiet nie występują krwawienia z odstawienia podczas przerwy w przyjmowaniu tabletek z kolejnych opakowań. Jeżeli złożony doustny środek antykoncepcyjny był przyjmowany zgodnie ze wskazaniami opisanymi w punkcie 4.2, prawdopodobieństwo ciąży jest niewielkie. Jeżeli jednak nie przyjmowano złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego zgodnie ze wspomnianymi wskazówkami, a podczas 7-dniowej przerwy w przyjmowaniu tabletek nie wystąpiło krwawienie lub jeżeli nie wystąpiły dwa kolejne krwawienia, przed kontynuacją stosowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego należy upewnić się, że pacjentka nie jest w ciąży.

### **Inne**

Lek nie powinien by stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

## **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

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

- Wpływ innych produktów leczniczych na działanie produktu leczniczego Milvane  
Interakcje z lekami indukującymi enzymy mikrosomalne mogą zwiększać klirens hormonów płciowych, co może powodować krwawienia i (lub) nieskuteczności antykoncepcji.

Kobiety leczone którymkolwiek z wymienionych leków powinny tymczasowo stosować – oprócz złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego - mechaniczną metodę antykoncepcji lub wybrać inną metodę zapobiegania ciąży. Podczas jednoczesnego przyjmowania produktów leczniczych oraz 28 dni po zakończeniu przyjmowania powinna być stosowana mechaniczna metoda antykoncepcji. Jeżeli okres stosowania mechanicznej antykoncepcji wykracza poza okres stosowania jednego opakowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego, następnego opakowanie należy zacząć natychmiast, nie robiąc 7-dniowej przerwy.

W piśmiennictwie opisywano następujące interakcje:

*Produkty wywierające wpływ na klirens złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych (zmniejszające skuteczność produktu poprzez indukcję enzymów), np.:*

Fenytoina, barbiturany, prymidon, karbamazepina, ryfampicyna i prawdopodobnie również okskarbazepina, topiramet, felbamat, gryzeofulwina oraz preparaty zawierające ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*).

Indukcja enzymów może wystąpić po kilku dniach leczenia. Maksymalna indukcja enzymów występuje w ciągu kilku tygodni. Po zaprzestaniu leczenia indukcja enzymów może się utrzymywać przez około 4 tygodnie.

*Produkty wywierające wpływ na klirens złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych, np.:*

Równoczesne stosowanie złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych z inhibitorami proteazy HIV/HCV oraz nienukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy może zwiększać lub zmniejszać stężenie estrogenów lub progestagenów w osoczu. Zmiany te mogą mieć znaczenie kliniczne.

*Produkty lecznicze zmniejszające klirens złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych (inhibitory enzymów)*

Silne i umiarkowane inhibitory enzymu CYP3A4 takie jak przeciwgrzybicze pochodne azolowe (np. itraconazol, worykonazol, flukonazol), werapamil, makrolidy (np. klarytromycyna, erytromycyna), diltiazem i sok grapefruitowy mogą zwiększać stężenie estrogenów i (lub) progestagenów w osoczu.

Jednoczesne stosowanie etorykoksylu w dawkach 60 i 120 mg/dobę z produktami złożonej antykoncepcji doustnej zawierającej 0,035 mg etynyloestradiolu, powoduje od 1,4 do 1,6-krotne zwiększenie stężenia etynyloestradiolu w osoczu.

- Wpływ produktu leczniczego Milvane na działanie innych produktów leczniczych

Doustne środki antykoncepcyjne mogą wpływać na metabolizm innych leków, a stężenia osoczowe oraz tkankowe mogą się zwiększać (np. cyklosporyna) lub zmniejszać (np. lamotrygina).

In vitro, etynyloestradiol jest odwracalnym inhibitorem enzymów CYP2C19, CYP1A1 i CYP1A2 jak również inhibitorem CYP3A4/5, CYP2C8 i CYP2J2. W badaniach klinicznych, podawanie hormonalnych środków antykoncepcyjnych, zawierających etynyloestradiol nie powodowało lub powodowało jedynie niewielkie zwiększenie stężenia substratów CYP3A4 (np. midazolamu). Stężenie substratów CYP1A2 może ulec zwiększeniu w stopniu niewielkim (np. teofiliny) lub umiarkowanym (np. melatoniny lub tyzanidyny).

Uwaga: należy się zapoznać z informacjami dotyczącymi łącznego stosowania leków, aby rozpoznać możliwe interakcje.

- Interakcje farmakodynamiczne

Jednoczesne stosowanie produktów leczniczych zawierających ombitaswir, parytaprewir, rytonawir i dazabuwir, niezależnie od podawania rybawiryny, może powodować wzrost stężenia aminotransferazy (ALT) (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Z tego względu pacjenci stosujący Milvane powinni przejść na stosowanie alternatywnych metod antykoncepcji (np. środki antykoncepcyjne zawierające wyłącznie progestagen lub metody niehormonalne) przed rozpoczęciem leczenia takim połączeniem leków. Można wznowić stosowanie leku Milvane około 2 tygodnie po zakończeniu leczenia.

- Wyniki badań laboratoryjnych

Zastosowanie środków antykoncepcyjnych zawierających steroidy może wpływać na wyniki niektórych badań laboratoryjnych, np. biochemicznych parametrów czynności wątroby, tarczycy, nadnerczy i nerek, stężenia osoczone białek (nośnikowych), np. globuliny wiążącej kortykosteroidy oraz stężenia frakcji lipidów lub lipoprotein, parametry metabolizmu węglowodanów i parametry krzepnięcia oraz fibrynolizy. Zmienione wyniki badań laboratoryjnych zazwyczaj pozostają w granicach wartości prawidłowych.

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

##### Ciąża

Nie zaleca się stosowania produktu Milvane u kobiet w ciąży. Jeżeli kobieta zajdzie w ciążę podczas stosowania produktu Milvane, należy przerwać jego stosowanie. Należy jednak zaznaczyć, że w szeroko zakrojonych badaniach epidemiologicznych nie wykazano zwiększenia ryzyka wad wrodzonych u dzieci matek, które przed ciążą stosowały złożone doustne środki antykoncepcyjne, ani działania teratogennego, jeżeli złożone doustne środki antykoncepcyjne nieumyślnie przyjmowano we wczesnym okresie ciąży.

Podjęciem decyzję o ponownym rozpoczęciu stosowania Milvane 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 laktację, zmniejszając ilość i zmieniając skład pokarmu; dlatego zasadniczo nie należy zalecać ich stosowania do czasu zakończenia karmienia piersią. Niewielkie ilości steroidowych środków antykoncepcyjnych i (lub) ich metabolitów mogą przenikać do mleka matki, ale nie wykazano ich niekorzystnego wpływu na zdrowie dziecka.

##### Płodność

Produkt leczniczy Milvane jest wskazany do stosowania w celu zapobiegania ciąży. Informacje dotyczące powrotu płodności, patrz punkt 5.1.

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

Milvane nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

#### 4.8 Działania niepożądane

##### 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 mięśnia sercowego, udaru, przemijającego napadu niedokrwinnego, zakrzepicy żylniej oraz zatorowości płucnej, zostały one szerzej omówione w punkcie 4.4.

W poniższej tabeli podsumowano działania niepożądane produktu, zawierającego kombinację etynyloestradiolu i gestodenu, zgłaszane przez stosujące go pacjentki. Związek występowania wymienionych działań niepożądanych ze stosowaniem tej kombinacji hormonów nie został ani potwierdzony, ani wykluczony.

Działania niepożądane podzielone są na grupy zgodnie z terminologią MedDRA i częstością ich występowania: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), nieznana częstość (nie można określić na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działanie niepożądane	Kategoria częstości
Zaburzenia oka	Nietolerancja soczewek	Rzadko

	kontaktowych	
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>	Żyłna choroba zakrzepowozatorowa Tętnicze zaburzenia zakrzepowozatorowe	<i>Rzadko</i>
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	Nudności, bóle brzucha	<i>Często</i>
	Wymioty, biegunka	<i>Niezbyt często</i>
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	Nadwrażliwość	<i>Rzadko</i>
<i>Badania diagnostyczne</i>	Zwiększenie masy ciała	<i>Często</i>
	Zmniejszenie masy ciała	<i>Rzadko</i>
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	Zatrzymanie płynów	<i>Niezbyt często</i>
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	Bóle głowy	<i>Często</i>
	Migrena	<i>Niezbyt często</i>
<i>Zaburzenia psychiczne</i>	Nastroj depresyjny, zmiany nastroju	<i>Często</i>
	Zmniejszenie libido	<i>Niezbyt często</i>
	Zwiększenie libido	<i>Rzadko</i>
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>	Ból piersi, tkliwość piersi	<i>Często</i>
	Powiększenie piersi	<i>Niezbyt często</i>
	Upławy, wydzielina z piersi	<i>Rzadko</i>
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	Wysypka, pokrzywka	<i>Niezbyt często</i>

	Rumień guzowaty, rumień wielopostaciowy	<i>Rzadko</i>
--	---	---------------

Poniżej przedstawiono bardzo rzadkie działania niepożądane lub działania, których objawy występują z opóźnieniem i są związane ze stosowaniem złożonej antykoncepcji doustnej (patrz również punkt 4.3, „Przeciwwskazania” i 4.4 „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”).

#### *Nowotwory*

- Częstość występowania nowotworów piersi jest nieznacznie większa w grupie pacjentek stosujących antykoncepcję doustną. Ponieważ występowanie raka piersi u kobiet poniżej 40 lat jest rzadkie, ryzyko jest małe w odniesieniu do ogólnego ryzyka raka piersi. Związek przyczynowy ze stosowaniem produktów złożonej antykoncepcji doustnej jest nieznan.
- Nowotwory wątroby (łagodne i złośliwe)

#### *Inne stany kliniczne*

- Kobiety z hipertriglicydemią (zwiększone ryzyko zapalenia trzustki podczas stosowania doustnych środków antykoncepcyjnych).
- Nadciśnienie tętnicze.
- Występowanie lub pogorszenie stanów dla których związek przyczynowo-skutkowy ze stosowaniem doustnej antykoncepcji nie został potwierdzony: żółtaczka i (lub) świąd związane z zastojem żółci, kamica żółciowa, porfiria, toczeń rumieniowaty układowy, zespół hemolityczno-mocznicowy, płasawica Sydenhama, opryszczka ciężarnych, utrata słuchu związana z otosklerozą, rak szyjki macicy.
- U kobiet z dziedzicznym obrzękiem naczyń ruchomym egzogenne estrogeny mogą wywoływać lub pogarszać objawy tej choroby.
- Zaburzenia czynności wątroby.
- Złożone doustne środki antykoncepcyjne mogą mieć wpływ na insulinooporność i tolerancję glukozy.
- Choroba Leśniowskiego-Crohna oraz wrzodziejące zapalenie jelita grubego.
- Ostuda

#### 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 Departament 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 opisano poważnych działań niepożądanych wynikających z przedawkowania. W przypadku przedawkowania mogą wystąpić następujące objawy: nudności, wymioty oraz krwawienie z odstawienia. Krwawienie z odstawienia może wystąpić nawet u dziewcząt przed pierwszą miesiączką, jeśli omyłkowo przyjęły ten produkt leczniczy. Nie istnieje antidotum — należy zastosować leczenie objawowe.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

## 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Hormony płciowe i modulatory układu płciowego; Progestageny i estrogeny, preparaty sekwencyjne, Kod ATC: G03A B06

### Mechanizm działania

Efekt antykoncepcyjny złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych jest osiągnięty dzięki interakcji kilku różnych czynników, z których najważniejsze to hamowanie owulacji i zmiany śluzu szyjkowego. Poza zapobieganiem ciąży złożone doustne środki antykoncepcyjne wykazują kilka korzystnych właściwości (działania niekorzystne opisano w częściach dotyczących ostrzeżeń i działań niepożądanych), które mogą być przydatne w podejmowaniu decyzji dotyczącej wyboru metody kontroli urodzeń. Cykl staje się bardziej regularny, a krwawienia często mają mniejsze nasilenie i są mniej bolesne, co może prowadzić do zmniejszenia częstości występowania niedoboru żelaza. Ponadto istnieją dowody zmniejszenia ryzyka zachorowania na raka endometrium oraz raka jajnika. Co więcej, wykazano, że złożone doustne środki antykoncepcyjne zawierające większe dawki estrogenów (0,05 mg etynyloestradiolu) zmniejszają częstość występowania torbieli jajników, chorób zapalnych miednicy, łagodnych zmian w obrębie piersi oraz ciąży pozamacicznej. Jak dotąd nie potwierdzono, czy dotyczy to również złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych zawierających mniejsze dawki estrogenów.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### *Gestoden*

#### Wchłanianie

Po podaniu doustnym gestoden jest szybko i całkowicie wchłaniany. Po jednorazowym podaniu 0,1 mg gestodenu i 0,03 mg etynyloestradiolu (co odpowiada kombinacji z największą zawartością gestodenu w produkcie trójfazowym) maksymalne stężenie w surowicy 5,6 ng/ml występuje po upływie około 0,5 godziny od zastosowania produktu. Biodostępność doustnych produktów gestodenu jest niemal całkowita.

#### Dystrybucja

Gestoden występuje w postaci związanej z albuminami osocza oraz z globuliną wiążącą hormony płciowe (*Sex Hormone Binding Globulin*, SHBG). Jedynie 1,3% całkowitego stężenia w surowicy występuje w postaci wolnego związku steroidowego, 68,5% podlega swoistemu wiązaniu z SHBG. Wzrost stężenia SHBG indukowany etynyloestradiolem wpływa na odsetek gestodenu związanego z białkami osocza, powodując zwiększenie frakcji związanej z SHBG i zmniejszenie frakcji związanej z albuminami. Objętość dystrybucji gestodenu wynosi około 0,7 l/kg mc.

#### Metabolizm

Gestoden jest w całości metabolizowany przy udziale znanych szlaków metabolizmu steroidów. Klirens surowicy wynosi około 0,8 ml/min/kg mc. Nie stwierdzono żadnych bezpośrednich interakcji podczas jednoczesnego podawania gestodenu z etynyloestradiolem.

#### Eliminacja

Stężenie gestodenu w surowicy zmniejsza się w dwóch fazach. Okres półtrwania fazy eliminacji końcowej wynosi około 18 godzin. Gestoden nie jest wydalany w niezmienionej postaci — metabolity są wydalane z moczem i żółcią w stosunku około 6:4. Okres półtrwania wydalanych metabolitów wynosi około 1 dzień.

#### Stan stacjonarny

Parametry farmakokinetyczne gestodenu zależą od stężeń SHBG, które wzrastają około trzykrotnie podczas jednoczesnego podawania z etynyloestradiolem. Podczas stosowania produktu raz dziennie stężenie w surowicy wzrasta około ośmiokrotnie, osiągając stan stacjonarny w drugiej połowie cyklu leczenia.



## *Etynyloestradiol*

### Wchłanianie

Po podaniu doustnym etynyloestradiol jest szybko i całkowicie wchłaniany. Maksymalne stężenie w surowicy wynoszące około 90 pg/ml występuje po około 1,3 godziny od podania gestodenu w dawce 0,1 mg razem z etynyloestradiolem w dawce 0,03 mg. Podczas wchłaniania i fazy pierwszego przejścia przez wątrobę etynyloestradiol jest intensywnie metabolizowany - średnia biodostępność po podaniu doustnym wynosi około 45%. Wahania tej wartości u poszczególnych osób są znaczne (20 do 65%).

### Dystrybucja

Etynyloestradiol podlega silnemu nieswoistemu wiązaniu przez albuminy osocza (około 98%) i indukuje zwiększenie stężenia SHBG w surowicy. Opisywano objętość dystrybucji na poziomie około 2,8 do 8,6 l/kg mc.

### Metabolizm

Przed wniknięciem do krążenia ustrojowego etynyloestradiol ulega koniugacji w błonie śluzowej jelita cienkiego i wątrobie. Etynyloestradiol jest głównie metabolizowany przez hydroksylację cykliczną; poza tym powstaje również wiele metabolitów hydroksylowanych i metylowanych, występujących w postaci wolnej i związanej z kwasem glukuronowym i siarkowym. Opisywano klirens na poziomie 2,3 do 7 ml/min/kg mc.

### Eliminacja

Stężenie etynyloestradiolu w surowicy krwi ulega zmniejszeniu w dwóch fazach rozkładu, w których okres półtrwania wynosi odpowiednio około 1 godziny i 10 do 20 godzin. Produkt nie jest wydalany w postaci niezmienionej — metabolity etynyloestradiolu są wydalane z moczem i z żółcią w stosunku około 4:6. Okres półtrwania wydalanych metabolitów wynosi około 1 dzień.

### Stan stacjonarny

Stan stacjonarny jest osiągany po 5-6 dniach, kiedy stężenie leku w surowicy krwi jest o 30-40% wyższe w porównaniu do dawki jednorazowej.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dane przedkliniczne uwzględniające wyniki standardowych badań farmakologicznych dotyczących badań toksyczności po podaniu dawek wielokrotnych, genotoksyczności, działania rakotwórczego i toksycznego wpływu na reprodukcję nie wykazały występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka. Należy jednak mieć na uwadze, że steroidy płciowe mogą nasilać wzrost niektórych tkanek i nowotworów zależnych od hormonów.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Rdzeń tabletki

laktoza jednowodna  
skrobia kukurydziana  
powidon 25 000  
sodu wapnia edetynian  
magnezu stearynian

#### Otoczka

#### Tabletki beżowe:

sacharoza  
powidon 700 000  
makrogol 6000  
wapnia węglan

talk  
glicerol 85%  
tytanu dwutlenek  
żelaza tlenek żółty  
wosk montanoglikolowy

Tabletki ciemnobrązowe:

sacharoza  
powidon 7000 000  
makrogol 6000  
wapnia węglan  
talk  
glicerol 85%  
tytanu dwutlenek  
żelaza tlenek czekoladowobrązowy  
wosk montanoglikolowy

Tabletki białe:

sacharoza  
powidon 700000  
makrogol 6000  
wapnia węglan  
talk  
wosk montanoglikolowy

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy

## **6.3 Okres ważności**

5 lat.

## **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.  
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Tabletki powlekane produktu leczniczego Milvane są pakowane w blistry z folii PVC/Al. Blistry pakowane są w tekturowe pudełko.

Wielkość opakowania: 21 tabletek powlekanych  
1 blister zawiera: 6 tabletek beżowych, 5 tabletek ciemnobrązowych +10 tabletek białych

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

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

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Bayer AG

Kaiser-Wilhelm-Allee 1  
51373 Leverkusen  
Niemcy

**8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

4340

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

17.08.1999

12.03.2014

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