

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Мидиана 28 3 mg/0,03 mg филмирани таблетки

Midiana 28 3 mg/0.03 mg film-coated tablets

РЕПУБЛИКАНСКА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20130132
Разрешение №	261/МН/МБ-61357
Срок на действие №	09-01-2023

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

21 бели или почти бели филмирани таблетки:

Всяка филмирана таблетка съдържа 3 mg дроспиренон (*drospirenone*) и 0,03 mg етинилестрадиол (*ethinylestradiol*).

Помощни вещества с известно действие: всяка филмирана таблетка съдържа лактоза монохидрат 48,17 mg и соев лецитин 0,070 mg.

7 зелени плацебо (неактивни) филмирани таблетки:

Таблетката не съдържа активни вещества.

Помощни вещества с известно действие: всяка филмирана таблетка съдържа лактоза 37,26 mg и сънсет жълто FCF (E110) 0,003 mg.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Активната таблетка е бяла или почти бяла, кръгла, двойноизпъкнала филмирана таблетка, с диаметър около 6 mm. С надпис от едната страна: "G63", а от другата страна няма надпис.

Плацебо таблетката е зелена, кръгла, двойноизпъкнала, филмирана таблетка, с диаметър около 6 mm, без надпис.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Перорална контрацепция.

При вземане на решение за предписване на Мидиана 28 трябва да се имат предвид настоящите рискови фактори на отделната жена, особено тези за венозна тромбоемболия (ВТЕ) и това какъв е рискът от ВТЕ при Мидиана 28 в сравнение с този при други комбинирани хормонални контрацептиви (КХК) (вж. точки 4.3 и 4.4).

4.2. Дозировка и начин на приложение

Начин на приложение:

Перорална употреба.

Дозировка

Как да приемате Мидиана 28



Таблетките трябва да се приемат всеки ден, по едно и също време, ако е необходимо с малко количество течност, в последователността показана на блистерната опаковка. Таблетките трябва да се приемат непрекъснато. Една таблетка трябва да се приема ежедневно в продължение на 28 последователни дни. Всяка следваща опаковка се започва на деня след приема на последната таблетка от предишната опаковка. Отпадно кървене обикновено настъпва 2-3 дни след започване приема на зелените плацебо таблетки и може да не приключи преди да започне приемът от следващата опаковка.

Как да започнете приема на Мидиана 28

- *Без предшестваща употреба на хормонални контрацептиви (през последния месец)*
Приемът на таблетките трябва да започне на 1-вия ден от естествения цикъл на жената (т.е. първия ден от нейното менструално кървене).
- *Преминаване от комбиниран хормонален контрацептив (комбиниран орален контрацептив (КОК) вагинален пръстен или трансдермален пластир).*
Жената трябва да започне приема на Мидиана 28 за предпочитане на следващия ден след приема на последната активна таблетка (последната таблетка съдържаща активните вещества) от предишния КОК, но най-късно от деня, след свободния от прием интервал или интервала на прием на плацебо от нейния предишен КОК. В случай че е използван вагинален пръстен или трансдермален пластир, жената трябва да започне приема на Мидиана 28 за предпочитане в деня на отстраняването, но не по-късно от деня на предстоящата апликация.
- *Преминаване от метод, който използва само прогестоген (таблетка, съдържаща само прогестоген, инжекция, имплант) или прогестоген-освобождаваща вътрематочна система (ВМС).*
Жената може да премине от таблетка, съдържаща само прогестоген (от имплант или от ВМС в деня на отстраняването им, от инжекция, когато трябва да се направи следващата), но трябва да бъде съветвана при всички тези случаи през следващите 7 дни на прилагане на таблетката да използва и допълнителен бариерен метод.
- *След аборт през първия триместър*
Жената може да започне приема веднага. В такъв случай, не е необходимо тя да прилага допълнителни контрацептивни мерки.
- *След раждане или аборт през втория триместър*
Жените трябва да бъдат посъветвани да започнат приема между 21-ия и 28-ия ден след раждане или аборт във втория триместър. Ако се започне по-късно, жената трябва да бъде посъветвана да използва допълнително бариерен контрацептивен метод през първите 7 дни от приема. Ако обаче вече е бил осъществен полов акт, преди започване приема на КОК, трябва да бъде изключена евентуална бременност или да се изчака първото менструално кървене.

За кърмещи жени вижте точка 4.6.

Пропуснат прием на таблетки

Пропуснатите зелени таблетки от блистера са плацебо таблетки, поради това, няма последствия, ако не бъдат приети. Те, обаче, трябва да бъдат премахнати, за да не се удължи периодът на прием на плацебо таблетките. Следните препоръки важат единствено за случаите, когато бъде **пропуснат прием на активни, бели таблетки**:

Ако приемът на която и да е таблетка закъснее с **не-повече от 12 часа**, контрацептивната й защита не е намалена. Жената трябва да приеме таблетката веднага щом си спомни, а после трябва да продължи с приема на следващите таблетки в обичайното време.



Ако приемът на която и да е таблетка закъснее с **повече от 12 часа**, контрацептивната ѝ защита може да е намалена. При пропуснат прием на таблетки трябва да се спазват следните две основни правила:

1. приемът на таблетките никога не трябва да се прекъсва за повече от 7 дни
2. за да се постигне адекватно потискане на хипоталамо-хипофизно-овариалната ос, е необходимо таблетките да се приемат 7 последователни дни.

В съответствие с това, за нуждите на всекидневната практика се препоръчва следното:

- **Седмица 1**
Жената трябва да вземе пропуснатата таблетка веднага след като си спомни, дори това да означава прием на две таблетки едновременно. След това приемът на таблетки продължава в обичайното избрано от пациентката време. През следващите 7 дни трябва да се използва и допълнителен бариерен метод, напр. кондом. Ако в предходните 7 дни е бил осъществен полов акт, трябва да се има предвид възможността за настъпила бременност. Рискът от бременност е толкова по-голям, колкото повече таблетки са пропуснати и колкото по-близо са те до фазата с плацебо таблетки.
- **Седмица 2**
Жената трябва да вземе пропуснатата таблетка веднага след като си спомни, дори това да означава прием на две таблетки едновременно. След това приемът на таблетки продължава в обичайното избрано от пациентката време. При условие, че жената е приемала правилно таблетките си през 7-те дни, предхождащи първата пропусната таблетка, не е необходимо да се използват допълнителни контрацептивни средства. Ако обаче е пропусната повече от 1 таблетка, жената трябва да бъде посъветвана да използва допълнителни предпазни мерки през следващите 7 дни.
- **Седмица 3**
Рискът от понижаване на контрацептивната ефикасност е повишен поради приближаващия интервал от 7 дни, през който се приемат плацебо таблетки. Въпреки това, чрез адаптиране на схемата за прием, намаляването на контрацептивната защита може все още да бъде предотвратено. Следователно, ако жената изпълни една от двете възможности, посочени по-долу, няма да е необходимо да се прилагат допълнителни контрацептивни мерки, при условие че пациентката е приемала правилно всички таблетки през последните 7 дни преди пропуснатата таблетка. Ако случаят не е такъв, пациентката трябва да бъде посъветвана да следва първата от тези две възможности и да използва допълнителен контрацептивен метод през следващите 7 дни.
 1. Жената трябва да приеме последната пропусната таблетка, веднага след като си спомни, дори това да означава прием на 2 таблетки едновременно. След това приемът на таблетки продължава в обичайното време от деня, докато свършат активните таблетки. Последните 7 зелени таблетки (плацебо таблетки) трябва да бъдат премахнати. Следващата блистерна опаковка трябва да бъде започната веднага след това. Жената вероятно няма да има отпадно кървене до приключване на активните таблетки от втората опаковка, но може да се появи зацапване или пробивно кървене по време на дните, в които се приемат таблетките.
 2. Възможно е също така жената да бъде посъветвана да преустанови приема на активните таблетки от настоящата блистерна опаковка. В такъв случай тя трябва да приеме зелените плацебо таблетки в продължение на най-много 7 дни, включително дните, в които тя е пропуснала прием на таблетки, и след това трябва да продължи със следващата блистерна опаковка.

Ако жената е пропуснала да приеме таблетки и впоследствие не се появи отпадно кървене във фазата на прием на плацебо таблетки, трябва да се обмисли възможността за настъпила бременност.

Съвет в случай на стомашно-чревни смущения



В случай на тежки стомашно-чревни смущения (напр. повръщане или диария), абсорбцията може да не е пълна и трябва да се приложат допълнителни контрацептивни мерки. Ако се появи повръщане в рамките на 3-4 часа след приема на таблетка, трябва да се приеме нова активна (заместваща) таблетка колкото е възможно по-скоро. Новата таблетка трябва да се вземе в рамките на 12 часа от обичайното време за приемане на таблетката, ако е възможно. Ако са изминали повече от 12 часа, важи съветът за пропуснати таблетки, даден в точка 4.2

“Пропуснат прием на таблетки”. Ако жената не желае да промени обичайната си схема на прием, тя трябва да вземе необходимата(-ите) извънредна(-и) таблетка(-и) от друга блистерна опаковка.

Как да се отложи отпадно кървене

За да се отложи менструация, жената трябва да продължи с приема на друга блистерна опаковка от Мидиана 28, без да приема плацебо таблетките от настоящата блистерна опаковка. Тя може да удължи отлагането на менструацията толкова, колкото желае, но не по-дълго от края на активните таблетки от втората опаковка. По време на отлагането жената може да има пробивно кървене или зацапване. Редовният прием на Мидиана 28 трябва да се поднови след фазата на прием на плацебо таблетки.

За да измести менструацията в ден от седмицата, различен от деня по текущата схема, жената може да бъде посъветвана да съкрати предстоящата фаза на приема на плацебо таблетки, с колкото дни желае. Колкото по-къс е този интервал, толкова по-голям е рискът тя да не получи отпадно кървене, а да се появи пробивно кървене и зацапване по време на приема на таблетки от следващата опаковка, (точно когато е времето на изместената менструация).

Специални популации

Педиатрична популация

Мидиана 28 е показан само след менархе. Въз основа на епидемиологичните данни, събрани от повече от 2000 юноши на възраст под 18 години, няма данни, че безопасността и ефикасността в тази млада възрастова група е различна от тази, известна при жени на възраст над 18 години.

4.3. Противопоказания

Комбинираните хормонални контрацептиви (КХК) не трябва да бъдат прилагани при някое от състоянията, изброени по-долу. Ако някое от тях се появи за първи път по време на приложението на КХК, използването на продукта трябва незабавно да се преустанови.

- Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества изброени в точка 6.1.
- Мидиана 28 съдържа соев лецитин. Ако сте алергични към фъстъци или соя, не използвайте този лекарствен продукт.
- Наличие на или риск от венозна тромбоемболия (ВТЕ)
 - Венозна тромбоемболия – настоящ ВТЕ (на антикоагуланти) или анамнеза за такъв (напр. дълбока венозна тромбоза [ДВТ] или белодробна емболия [БЕ])
 - Известно наследствено или придобито предразположение към венозна тромбоемболия, като резистентност към активиран протеин С (APC) (включително фактор V на Leiden), дефицит на антитромбин III, дефицит на протеин С, дефицит на протеин S
 - Голяма хирургична намеса с продължителна имобилизация (вж. точка 4.4)
 - Висок риск за венозна тромбоемболия вследствие на наличие на множество рискови фактори (вж. точка 4.4).
- Наличие на или риск от артериална тромбоемболия (АТЕ)
 - Артериална тромбоемболия (напр. инфаркт на миокарда) или продромално състояние (напр. стенокардия)
 - Мозъчно-съдова болест – настоящ инсулт, анамнеза за инсулт или продромално състояние (напр. преходна исхемична атака, ПИА)



- Известно наследствено или придобито предразположение към артериална тромбоемболия, като хиперхомоцистеинемия и антифосфолипидни антитела (антикардиолипинови антитела, лупусен антикоагулант).
- Анамнеза за мигрена с фокални неврологични симптоми.
- Висок риск от артериална тромбоемболия вследствие на множество рискови фактори (вж. точка 4.4) или на наличието на един сериозен рисков фактор, като например:
 - захарен диабет със засягане на съдовете
 - тежка хипертония
 - тежка дислипопроteinемия
- Наличие или анамнеза за тежко чернодробно заболяване, при което функционалните чернодробни проби не са се нормализирали;
- Тежка бъбречна недостатъчност или остра бъбречна недостатъчност;
- Наличие или анамнеза за чернодробни тумори (доброкачествени или злокачествени);
- Известни или подозирани в миналото заболявания, повлияни от полови стероиди (напр. на половите органи или гърдите);
- Вагинално кръвотечение с неясен произход.

Употребата на Мидиана 28 е противопоказана едновременно с лекарствени продукти, съдържащи омбитасвир/паритапревир/ритоновир, дазабувир, лекарствени продукти, съдържащи глекапревир/пибрентасвир или софосбувир/велпатасвир/воксилапревир (вж. точка 4.5).

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Предупреждения

Ако е налично някое от споменатите по-долу състояния или рискови фактори, трябва да се обсъди с жената дали Мидиана 28 е подходящ.

В случай на влошаване или първа поява на някое от тези състояния или рискови фактори, жената трябва да бъде посъветвана да се свърже със своя лекар, за да се определи дали употребата на Мидиана 28 трябва да се прекрати.

В случай на подозирана или потвърдена тромбоза приложението на КХК трябва да се прекрати. В случай, че се стартира антикоагулантна терапия, подходяща алтернативна контрацепция трябва да се започне поради тератогенността на антикоагулантна терапия (кумарини).

Циркулаторни нарушения

Риск от венозна тромбоемболия (ВТЕ)

Употребата на всеки комбиниран хормонален контрацептив (КХК) повишава риска от венозна тромбоемболия (ВТЕ) в сравнение с този при лицата, които не употребяват КХК. **Продукти, които съдържат левоноргестрел, норгестимат или норетистерон, са свързани с най-ниския риск от ВТЕ. Други продукти, като Мидиана 28 могат да носят до два пъти по-голям риск.** Решението за употреба на всеки продукт, различен от някой от тези с най-нисък риск от ВТЕ, трябва да се взема само след обсъждане с жената, за да се гарантира, че тя разбира риска от ВТЕ при Мидиана 28, как нейните настоящи рискови фактори влияят върху този риск и това, че рискът от ВТЕ е най-висок в първата година на употреба. Има също известни данни, че рискът се увеличава, когато приемът на КХК започне отново след прекъсване на употреба от 4 седмици или повече.

При жени, които не използват КХК и не са бременни, около 2 от 10 000 ще развият ВТЕ за период от една година. Въпреки това, при всяка отделна жена рискът може да бъде далеч по-висок, в зависимост от нейните съществуващи рискови фактори (вж. по-долу).



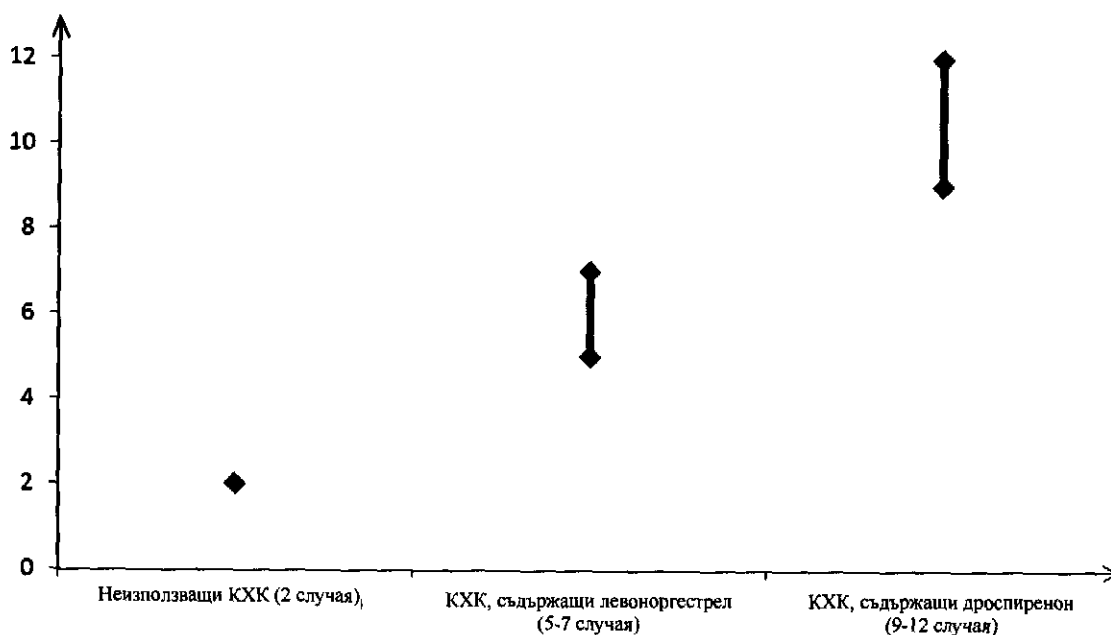
Изчислено е¹, че от 10 000 жени, които използват КХК, съдържащи дроспиренон, между 9 и 12 жени ще развият ВТЕ в рамките на една година; това е сравнимо с около 6² при жени, които използват КХК, съдържащи левоноргестрел.

И в двата случая, броят на случаите на ВТЕ годишно е по-малък от броя, очакван при жени по време на бременност или в следродилния период.

ВТЕ може да бъде фатален в 1-2% от случаите.

Брой случаи на ВТЕ на 10 000 жени в рамките на една година

Брой случаи на
ВТЕ



¹ Тези случаи са били изчислени от общия брой данни от епидемиологични проучвания, като се използва относителен риск за различните продукти, сравнени с КХК, съдържащи левоноргестрел.

² Средна точка в интервал от 5-7 на 10 000 жени, въз основа на относителен риск за КХК, съдържащи левоноргестрел, спрямо жени, които не използват КХК, от приблизително 2,3 до 3,6.

Има изключително редки съобщения за тромбоза в други кръвоносни съдове, напр. чернодробни, мезентериални, бъбречни или ретинални вени и артерии, при жени, използващи КХК.

Рискови фактори за ВТЕ

Рискът от венозни тромбоемболични усложнения при жени, използващи КХК, може съществено да се увеличи при жена с допълнителни рискови фактори, особено ако има множество рискови фактори (вж. таблицата).

Медиана 28 е противопоказан, ако дадена жена има множество рискови фактори, които я излагат на висок риск от венозна тромбоемболия (вж. точка 4.3). Ако дадена жена има повече от един рисков фактор, възможно е увеличението на риска да е по-голямо от сумата на отделните фактори – в този случай общият риск от ВТЕ за нея трябва да се прецени. Ако съотношението полза/риск се счита за отрицателно, КХК не трябва да се предписват (вж. точка 4.3).

Таблица: Рискови фактори за ВТЕ



Рисков фактор	Коментар
Наднормено тегло (индекс на телесна маса над 30 kg/m ²).	Рискът значително се увеличава с повишаването на индекса на телесна маса (BMI). Особено важно е да се прецени, ако са налице и други рискови фактори.
Продължителна имобилизация, голяма хирургична намеса, всякаква хирургична намеса на краката или таза, неврохирургична намеса или голяма травма.	При тези условия е препоръчително употребата на хапче да се прекрати (в случай на планова операция поне четири седмици по-рано) и приложението им да не започва отново до изтичане на две седмици след пълното раздвижване. Трябва да се използва друг метод за контрацепция, за да се избегне нежелана бременност. Трябва да се обмисли анти тромботично лечение, ако употребата на Мидиана 28 не е прекратена предварително.
Забележка: временна имобилизация, включително пътуване със самолет >4 часа може също да бъде рисков фактор за ВТЕ, особено при жени с други рискови фактори.	
Наличие на фамилна анамнеза (венозна тромбоемболия при брат/сестра или родител, особено в сравнително млада възраст, напр. преди 50 години).	Ако има съмнение за наследствено предразположение, жената трябва да се насочи за консултация със специалист преди да реши дали да използва КХК.
Други заболявания, свързани с ВТЕ.	Рак, системен лупус еритематодес, хемолитичен уремичен синдром, хронична възпалителна болест на червата (болест на Crohn или улцерозен колит) и сърповидноклетъчна анемия.
Напредваща възраст.	Особено над 35 години.

Няма консенсус относно възможната роля на варикозните вени и повърхностния тромбофлебит в появата или прогресирането на венозна тромбоза.

Повишеният риск от тромбоемболия по време на бременност и особено на 6-седмичния период на пуерпериума трябва да се има предвид (за информацията относно „Фертилитет, бременност и кърмене“ вж. точка 4.6).

Симптоми на ВТЕ (дълбока венозна тромбоза и белодробна емболия)

В случай на симптоми, жените трябва да бъдат посъветвани да потърсят спешна медицинска помощ и да информират медицинския специалист, че приемат КХК.

Симптомите на дълбока венозна тромбоза (ДВТ) могат да включват:

- едностранен оток на крака и/или ходилото, или по продължение на вена в крака;
- болка или тежест в крака, която може да се усеща само при ставане или ходене,
- затопляне на засегнатия крак; зачервяване или промяна в цвета на кожата на крака.

Симптомите на белодробна емболия (БЕ) могат да включват:

- внезапна поява на необясним задых или учестено дишане;
- внезапна кашлица, която може да бъде свързана с хемоптиза;
- остра болка в гръдния кош;
- тежка замаяност или виене на свят;
- ускорен или неправилен сърдечен ритъм.



Някои от тези симптоми (напр. „задух“, „кашлица“) не са специфични и биха могли да бъдат погрешно интерпретирани като по-често срещани или не толкова тежки събития (напр. инфекции на дихателните пътища).

Други признаци на съдова оклузия могат да включват: внезапна болка, оток и леко посиняване на крайник.

Ако оклузията се получи в окото, симптомите могат да варират от неболезнено замъгляване на зрението, което може да прогресира до загуба на зрение. Понякога загубата на зрение може да се получи почти веднага.

Риск от артериална тромбоемболия (АТЕ)

При епидемиологични проучвания е установена връзка между употребата на КХК и увеличен риск от артериална тромбоемболия (инфаркт на миокарда) или от мозъчно-съдов инцидент (напр. преходна исхемична атака, инсулт). Артериалните тромбоемболични събития могат да бъдат фатални.

Рискови фактори за АТЕ

Рискът от артериални тромбоемболични усложнения или от мозъчно-съдов инцидент при жени, приемащи КХК, е увеличен при жените, които имат рискови фактори (вж. табл.). Мидиана 28 е противопоказан, ако дадена жена има един сериозен или множество рискови фактори за АТЕ, което я поставя във висок риск от артериална тромбоза (вж. точка 4.3). Ако дадена жена има повече от един рисков фактор, възможно е увеличението на риска да е по-голямо от сумата на индивидуалните фактори – в този случай трябва да се прецени общият риск за нея. Ако съотношението полза/риск се счита за отрицателно, КХК не трябва да се предписват (вж. точка 4.3).

Таблица: Рискови фактори за АТЕ

Рисков фактор	Коментар
Напредваща възраст.	Особено над 35 години.
Тютюнопушене	Жените трябва да бъдат съветвани да не пушат, ако желаят да използват КХК. Жени над 35 години, които продължават да пушат, трябва настойчиво да бъдат съветвани да използват различен метод на контрацепция.
Хипертония	
Наднормено тегло (индекс на телесна маса над 30 kg/m ²).	Рискът значително се увеличава с повишаването на индекса на телесна маса (BMI). Особено важно при жени с допълнителни рискови фактори.
Наличие на фамилна анамнеза (артериална тромбоемболия при брат/сестра или родител, особено в сравнително млада възраст, напр. под 50 години).	Ако има съмнение за наследствено предразположение, жената трябва да се насочи за консултация със специалист, преди да реши дали да използва КХК.
Мигрена	Увеличаването на честотата или тежестта на мигренозните пристъпи по време на приемане на КХК (което може да е продромално състояние на мозъчно-съдов инцидент) може да стане причина за незабавно прекратяване на приема.
Други заболявания, свързани с нежелани съдови събития.	Захарен диабет, хиперхомоцистеинемия, клапно сърдечно заболяване и предсърдно мъждене, дислиппротеинемия и системен лупус еритематодес.

Симптоми на АТЕ

В случай на симптоми, жените трябва да бъдат посъветвани да потърсят спешна медицинска помощ и да информират медицинския специалист, че приемат КХК.

Симптомите на мозъчно-съдов инцидент могат да включват:

- внезапно изтръпване или слабост на лицето, ръцете или краката, особено от едната страна на тялото;
- внезапно затруднение при ходене, замаяност, загуба на равновесие или координация;
- внезапна обърканост, затруднен говор или затруднено разбиране;
- внезапно затруднено виждане с едното или и с двете очи;
- внезапно, тежко или продължително главоболие без известна причина;
- загуба на съзнание или припадък със или без гърч.

Преходните симптоми предполагат, че събитието е преходна исхемична атака (ПИА).

Симптомите на инфаркт на миокарда (ИМ) могат да включват:

- болка, дискомфорт, напрежение, тежест, усещане за стягане или тежест в гърдите, ръката или под гръдната кост;
- дискомфорт, разпространяващ се към гърба, челюстта, гърлото, ръката, стомаха;
- усещане за ситост, наличие на лошо храносмилане или задавяне;
- изпотяване, гадене, повръщане или замаяност;
- прекомерна слабост, безпокойство или задух;
- ускорен или неправилен сърдечен ритъм.

Тумори

При някои епидемиологични проучвания се съобщава за повишен риск от цервикален карцином при лица употребявали продължително КОК (>5 години), но продължават да съществуват противоречиви мнения относно степента, до която подобни находки са резултат от смесени ефекти на сексуално поведение и други фактори като човешкия папилома вирус (HPV).

Мета-анализ на 54 епидемиологични проучвания показва, че има леко повишен относителен риск ($RR = 1,24$) от рак на гърдата при жени, които използват КОХК. Повишеният риск постепенно изчезва в продължение на 10 години след спиране на употребата на КОК. Тъй като ракт на гърдата се среща рядко при жени на възраст под 40 години, повишеният брой диагностициран рак на гърдата при жени, използвали или в момента използващи КОК е малък по отношение на общия риск от карцином на гърдата. Тези проучвания не дават данни за наличие на причинно-следствена връзка. Наблюдаваният модел на повишен риск най-вероятно се дължи на по-ранната диагноза на карцином на гърдата при използващите КОК, биологичните ефекти на КОК или комбинация от двете. Карциномът на гърдата, диагностициран при употребявалите някога КОК, е по-слабо изразен от клинична гледна точка отколкото карциномите, диагностицирани при индивиди, които никога не са употребявали КОК.

В редки случаи при употребявалите КОК са съобщавани доброкачествени чернодробни тумори, а още по-рядко и злокачествени чернодробни тумори. В изолирани случаи тези тумори са довели до животозастрашаващи интраабдоминални кръвоизливи. Чернодробен тумор трябва да се има предвид в диференциално-диагностичен план при силна болка в горните етажи на корема, уголемяване на черния дроб или белези на интраабдоминален кръвоизлив при жени, приемащи КОК.

При използването на по-високи дози КОК (0.05 mg етинилестрадиол), рискът от рак на ендометриума и яйчниците намалява. Дали това се отнася също и за по-ниските дози КОК трябва първа да се потвърди.

Други състояния

Добре известни нежелани реакции при употребата на хормонални контрацептиви са депресивно настроение и депресия (вж. точка 4.8). Депресията може да бъде сериозна и е добре известен



рисков фактор за суицидно поведение и самоубийство. Жените трябва да бъдат съветвани да се свържат с лекаря си в случай на промени в настроението и депресивни симптоми, включително и скоро след започване на лечението.

Прогестинната компонента в този продукт е антагонист на алдостерона и има свойство да запазва калия. В повечето случаи не се очаква повишаване на нивата на калий. При клинично изпитване, обаче, при някои пациенти с леки или средни бъбречни увреждания, приемащи едновременно калий-съхраняващи лекарствени продукти, е имало леко, но не съществено повишаване на нивата на калий в серума по време на приема на дроспиренон. Поради това се препоръчва проверка на серумния калий по време на първия цикъл на лечение при пациенти с бъбречна недостатъчност, както и серумен калий преди лечението в горната референтна граница, и особено при едновременна употреба на калий-съхраняващи лекарствени продукти. Вижте също точка 4.5.

При жени с хипертриглицеридемия или фамилна анамнеза за такава може да има повишен риск за панкреатит при употреба на КОК.

Въпреки че при много жени, които използват КОК се съобщава за слабо повишение на артериалното налягане, случаите на клинично значимо повишение са редки. Само в тези редки случаи е оправдано незабавното преустановяване употребата на КОК. Ако по време на прилагане на КОК при предшестваща хипертония, постоянно повишените стойности на артериалното налягане или значително повишеното артериално налягане не отговарят адекватно на антихипертензивно лечение, трябва да се преустанови употребата на КОК. Когато се сметне за удачно, употребата на КОК може да се възобнови, ако се достигнат нормотензивни стойности с антихипертензивна терапия.

Има съобщения за възникване или влошаване на следните състояния както при бременност, така и при употреба на КОК, но доказателствата за връзка с КОК не са убедителни: жълтеница и/или сърбеж, свързани с холестаза; холелитиаза; порфирия; системен лупус еритематозус; хемолитичен уремичен синдром; хорея на Сиденхам; гестационен херпес; загуба на слуха, свързана с отосклероза.

Екзогенните естрогени могат да предизвикат поява на наследствен и придобит ангиоедем или да влошат неговите симптоми.

Остро или хронично нарушение на чернодробната функция може да наложи преустановяване на КОК, докато маркерите на чернодробната функция се върнат към нормата. Повторната поява на холестатична жълтеница и/или сърбеж, свързан с холестаза, който се е появил при предишна бременност или предишна употреба на полови стероидни хормони, налага прекратяване на приложението на КОК.

Въпреки че КОК може да имат ефект върху периферната инсулинова резистентност и глюкозния толеранс, няма данни за необходимост от промяна на схемата на лечение на диабет по време на употреба на ниско дозирани КОК (съдържащи < 0,05 mg етинилестрадиол). Жените с диабет, обаче, трябва да бъдат наблюдавани внимателно, особено в ранните стадии на употреба на КОК.

Има съобщения за влошаване на ендогенна депресия, епилепсия, болест на Крон и улцерозен колит при употребата на КОК.

Понякога може да се появи хлоазма, особено при жени с анамнеза за *chloasma gravidarum*. Жените със склонност към хлоазма трябва да избягват излагането на слънце или ултравиолетова светлина, докато приемат КОК.

Медицински преглед/консултация

Преди започването или подновяването на приема на Мидиана 28 да се снесе пълна анамнеза (включително фамилна анамнеза) и трябва да се изключи бременност. Трябва да се измери



кръвното налягане и да се направи физикален преглед, ръководен от противопоказанията (вж. точка 4.3) и предупрежденията (вж. точка 4.4). Важно е вниманието на жената да се насочи към информацията за венозна и артериална тромбоза, включително риска при Мидиана 28, сравнен с този при другите КХК, симптомите на ВТЕ и АТЕ, известните рискови фактори и какво да се прави в случай на съмнение за тромбоза.

Жената трябва също да бъде инструктирана внимателно да прочете листовката за потребителя и да се придържа към дадените съвети. Честотата и естеството на прегледите трябва да се основават на установените практически указания и да се адаптират за всяка отделна жена.

Жените трябва да се информират, че хормоналните контрацептиви не предпазват от HIV инфекции (СПИН) и други болести, предавани по полов път.

Понижена ефикасност

Ефикасността на КОК може да бъде намалена в случай на: напр. пропускане на таблетки (вж. точка 4.2), стомашно-чревни нарушения (вж. точка 4.2) или едновременно прием на лекарства (вж. точка 4.5).

Понижен контрол на цикъла

При всички КОК може да се появи кървене извън нормалното (зацапване или пробивно кървене), особено през първите месеци на употреба. Поради това оценката на каквито и да е нередовни кръвотечения има смисъл едва след интервал на адаптация от около три цикъла.

Ако нередовните кръвотечения персистират или се появят след редовни цикли, тогава трябва да се има предвид нехормонални причини и да се предприемат необходимите диагностични изследвания, за да се изключи злокачествено заболяване или бременност. Това може да включва и кюретаж.

При някои жени може да не се появи отпадно кървене през периода с прием на плацебо таблетки. Ако КОК се приемат според указанията, описани в точка 4.2, малко вероятно е жената да забременее. Ако КОК, обаче, не са прилагани съгласно тези указания преди първото пропуснато отпадно кървене или ако се пропусне два пъти отпадно кървене, трябва да се изключи бременност преди да се продължи с употребата на КОК.

Помощни вещества

Активните филмирани таблетки съдържат 48,17 mg лактоза монохидрат, а неактивните таблетки съдържат 37,26 mg лактоза за една филмирана таблетка. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

Активната филмирана таблетка съдържа 0,070 mg соев лецитин на филмирана таблетка. Пациенти, които имат свръхчувствителност към фъстъци или соя, не трябва да приемат това лекарство.

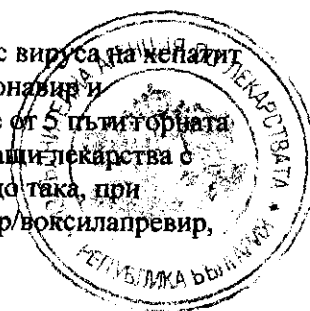
Плацебо филмираната таблета съдържа оцветителя "Сънсет жълто (FCF)" (E110), който може да предизвика алергични реакции.

4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Забележка: Трябва да се направи консултация с информацията за предписване на съпътстващи лечения за определяне на потенциалните взаимодействия.

Фармакодинамични взаимодействия

По време на клинични изпитвания при пациенти, лекувани срещу инфекция с вируса на хепатит С (HCV) с лекарствени продукти, съдържащи омбитасвир/паритапревир/ритонавир и дазабувир, с или без рибавирин, повишения на трансаминазите (АЛТ) повече от 5 пъти горната граница на нормата (ГГН) се срещат значително по-често при жени, използващи лекарства с етинилестрадиол, като комбинирани хормонални контрацептиви (КХК). Също така, при пациенти, лекувани с глекапревир/пибрентасвир или софосбувир/велпатасвир/воксилапревир,



се наблюдават повишения на АЛТ при жени, използващи лекарства, съдържащи етинилестрадиол, като КХК (вж. точка 4.3). Поради това жените, използващи Мидиана 28, трябва да преминат към алтернативен метод на контрацепция (напр. само с прогестерон или нехормонални методи) преди да започнат лечение с тези комбинации от лекарства. Може да се започне отново прием на Мидиана 28 две седмици след завършването на лечението с тези комбинации от лекарства.

Фармакокинетични взаимодействия

Ефект на други лекарствени продукти върху Мидиана 28

Взаимодействията могат да възникнат с лекарства, индуциращи микрозомални ензими, които могат да доведат до повишаване на клирънса на половите хормони и могат да доведат до пробивно кървене и/или контрацептивен неуспех.

Начин на действие

Ензимна индукция вече може да се наблюдава след няколко дни на лечение. Максималната ензимна индукция обикновено се наблюдава в рамките на няколко седмици. След преустановяване на лекарствена терапия, ензимната индукция може да се поддържа за около 4 седмици.

Краткосрочно лечение

Жени, които са на лечение с лекарства, индуциращи ензими трябва временно да използват бариерен метод или друг метод на контрацепция като допълнение на КОК. Бариерен метод трябва да бъде използван през цялото време на едновременното приложение на лекарственият продукт и в продължение на 28 дни след прекратяване на приема му. Ако лекарствена терапия продължи и след края на активните таблетки в КОК опаковката, плацебо таблетките трябва да се изхвърлят и веднага трябва да се започне прием от следващата КОК опаковка.

Дългосрочно лечение

За жени, които са на продължително лечение с активни вещества, индуциращи чернодробните ензими, се препоръчва друг надежден, нехормонален метод на контрацепция.

Следните взаимодействия се съобщават в литературата.

Вещества увеличаващи клирънса на КОК (намалена ефективност на КОК от ензимна индукция), например:

Барбитурати, бозентан, карбамазепин, фенитоин, примидон, рифампицин и HIV-лекарства - ритонавир, невирапин и ефавиренц, и евентуално също така фелбамат, гризеофулвин, окскарбазепин, топирамат, и продукти, съдържащи билковия продукт жълт кантарион (*Hypericum perforatum*).

Вещества с променливи ефекти върху клирънса на КОК:

Когато се прилага едновременно с КОК, много комбинации от HIV протеазни инхибитори и нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза, включително комбинации с HCV инхибитори могат да повишат или понижат плазмената концентрация на естроген или прогестини. Нетният ефект от тези промени може да има клинично значение в някои случаи.

Поради това, трябва да се направи справка с продуктовата информация на едновременно приеманите лекарства срещу HIV/HCV инхибитори, за да се установят потенциалните взаимодействия и всички свързани с това препоръки. В случай на съмнение, допълнителен бариерен метод за контрацепция трябва да се използва от жени на протеазен инхибитор или нуклеозиден инхибитор на обратната транскриптаза.

Вещества, понижаващи клирънса на КОК (ензимни инхибитори):

Клиничното значение на потенциалните взаимодействия с ензимни инхибитори не е известно. Едновременното приложение на силни инхибитори на CYP3A4 може да повиши плазмените концентрации на естроген, прогестин или и на двете.



При изпитване с многократни дози на комбинация от дросперидон (3 mg/дневно)/ етинилестрадиол (0,02 mg/дневно), едновременното приложение на силния CYP3A4 инхибитор кетоконазол в продължение на 10 дни увеличава AUC (0-24h) на дросперидон и етинилестрадиол съответно с 2,7 и 1,4 пъти.

Приложението на еторикоксиб в дози от 60 до 120 mg/дневно показва повишение на плазмените концентрации на етинилестрадиол съответно с 1,4 до 1,6 пъти, когато се приема едновременно с комбинирана хормонална контрацепция, съдържаща 0,035 mg етинилестрадиол.

Ефект на Мидиана 28 върху други лекарствени продукти

Пероралните контрацептиви могат да повлияят метаболизма на определени други активни вещества. В следствие на това, плазмените и тъканните концентрации могат да се повишат (напр. циклоспорин) или понижат (напр. ламотрижин).

Въз основа на *in vivo* проучвания за взаимодействия при жени-доброволки, използващи омепразол, симвастатин или мидазолам като маркерни субстрати, е установено, че е малко вероятно взаимодействието между дроспиренон в доза 3 mg и метаболизма на други лекарствени продукти.

Клиничните данни показват, че етинилестрадиол инхибира клирънса на субстратите на CYP1A2, което води до слабо (напр. теофилин) или умерено (напр. тизанидин) повишение в тяхната плазмена концентрация.

Други форми на взаимодействия

При пациентки без бъбречна недостатъчност, едновременната употреба на дроспиренон и ACE инхибитори или НСПВС не е показала значителен ефект върху серумния калий. Независимо от това, едновременната употреба на Мидиана 28 с антагонисти на алдостерон или диуретици, запазващи калия, не е проучена. В такъв случай, серумният калий трябва да бъде изследван по време на първия цикъл на лечение. Вижте също точка 4.4.

Лабораторни изследвания

Употребата на контрацептивни стероиди може да повлияе върху резултатите от някои лабораторни изследвания, включително биохимичните параметри на чернодробната, тиреоидна, надбъбречна и бъбречна функции, плазмената концентрация на (свързващите) протеини, напр. кортикостероид-свързващия глобулин и липидните/липопротеиновите фракции, параметри на обмяната на въглехидрати и параметри на кръвосъсирване и фибринолиза. Промените обикновено остават в нормалните лабораторни граници.

Благодарение на умерената си антиминералкортикоидна активност дроспиренон предизвиква нарастване на плазмената ренинова и алдостеронова активност.

4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Мидиана 28 не трябва да се използва по време на бременност.

Ако възникне бременност по време на употреба на Мидиана 28, приложението на лекарството трябва да се спре незабавно. Обстойни епидемиологични проучвания не показват нито съществуването на повишен риск от вродени дефекти при деца, родени от майки, които са приемали КОК преди бременността, нито тератогенни ефекти при приемане по грешка на КОК при бременност.

Изследвания върху животни са показали нежелани ефекти по време на бременност и лактация (вж. точка 5.3). Въз основа на тези данни не може да се изключат нежелани ефекти, поради хормоналното действие на активните съставки. Въпреки това, опитът с КОК по време на бременност не дава доказателства за действителен нежелан ефект при хора.



Наличните данни за употребата на Мидиана 28 по време на бременност са много ограничени, за да се направи заключение за негативното влияние на Мидиана 28 върху бременността, здравето на плода или новороденото. Към днешна дата не са налични достоверни епидемиологични данни.

При възобновяване на приема на Мидиана 28 трябва да се има предвид повишеният риск от венозна тромбоемболия (VTE) по време на следродовия период (вж. точки 4.2 и 4.4).

Кърмене

Кърменето може да се повлияе от КОК, тъй като те могат да намалят количеството и да променят състава на кърмата. Поради това не се препоръчва употребата на КОК преди кърмачката напълно да отбие детето. Малки количества контрацептивни стероиди и/или техни метаболити могат да се екскретират в кърмата по време на употреба на КОК. Тези количества могат да засегнат детето.

Фертилитет

Мидиана 28 е показана за предпазване от бременност. За информация относно връщането към фертилитета, вижте точка 5.1.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за влияние върху способността за шофиране и работа с машини. Не се наблюдават ефекти върху способността за шофиране и работа с машини при използващите КОК.

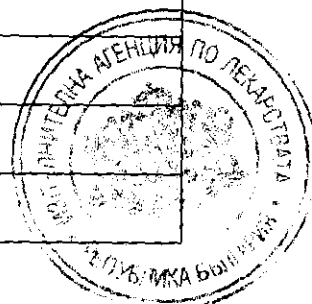
4.8. Нежелани лекарствени реакции

За сериозни нежелани реакции при употреба на КОК вж. точка 4.4.

Следните нежелани лекарствени реакции са съобщавани по време на употреба на дроспиренон/етинилестрадиол:

В таблицата по-долу са представени нежелани реакции по MedDRA системно-органни класове (MedDRA SOCs). Честотите се базират на данни от клинични проучвания. Използван е най-подходящия MedDRA термин за описание на определена реакция и техните синоними и свързани състояния.

Системо/органни класове	Честота на нежеланите реакции			
	Чести ≥1/100 до <1/10	Нечести ≥1/1000 до <1/100	Редки ≥1/10 000 до <1/1000	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Нарушения на имунната система			свръхчувствителност астма	обостряне на симптомите на наследствен и придобит ангиоедем
Психични нарушения	депресивно настроение			
Нарушения на нервната система	главоболие			
Нарушения на ухото и лабиринта			хипоакузис	
Съдови нарушения	мигрена	хипертония хипотония	венозна тромбоемболия	



			(VTE) артериална тромбоемболия(ATE)	
Стомашно-чревни нарушения	гадене	повръщане диария		
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		акне екзема пруритус алопеция	еритема нодозум еритема мултиформе	
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	менструални нарушения кървене между циклите болка в гърдите напрежение в гърдите левкорей вагинална монилиаза	уголемяване на гърдите повишено либидо, намалено либидо, вагинит	секреция от гърдите	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		задържане на течности увеличаване на теглото, намаляване на теглото		

Описание на избрани нежелани лекарствени реакции

Наблюдаван е повишен риск от артериални и венозни тромботични и тромбоемболични събития, включително инфаркт на миокарда, инсулт, преходни исхемични атаки, венозна тромбоза и белодробна емболия, при жени, използващи КХК, които са обсъдени по-подробно в точка 4.4.

Следните сериозни нежелани реакции са съобщени от жени, използващи КОК, и са разгледани в точка 4.4 „Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба“:

- Венозни тромбоемболични заболявания;
- Артериални тромбоемболични заболявания;
- Хипертония;
- Чернодробни тумори;
- Поява или влошаване на състояния, за които връзката с използването на КОК не е убедителна: болест на Крон, улцерозен колит, епилепсия, миома на матката, порфирия, системен лупус еритематозус, гестационен херпес, хорея на Сиденхам, хемолитичен уремичен синдром, холестатична жълтеница;
- Хлоазма;
- Остри или хронични смущения на чернодробната функция, които може да изискват спиране на употребата на КОК, докато показателите на чернодробната функция възстановят нормалните си нива.
- Екзогенните естрогени могат да предизвикат поява на наследствен и придобит ангиодем или да влошат неговите симптоми.

Честотата на диагностициране на рак на гърдата е слабо повишена при използващите КОК, тъй като ракът на гърдата е рядко явление при жени под 40-годишна възраст, числото на повишение е малко в сравнение с общия риск от рак на гърдата. Причинно-следствената връзка с употребата на КОК е неизвестна. За допълнителна информация, вж. точки 4.3 и 4.4.



Взаимодействия

В резултат на взаимодействия с други лекарства (ензимни индуктори) с перорални контрацептиви може да се появи пробивно кървене и/или неуспех на контрацепцията (вж. точка 4.5).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: +35 928903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9. Предозиране

Засега няма опит с предозиране на дроспиренон/етинилестрадиол. Въз основа на общите данни с комбинирани орални контрацептиви, симптомите, които могат да възникнат в този случай са: гадене, повръщане и отпадно кървене. Отпадно кървене може да се появи дори при момичетата преди менархе, ако случайно приемат лекарствения продукт. Няма антидоти и по-нататъшното лечение трябва да бъде симптоматично.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Полови хормони и препарати, повлияващи половата система; Прогестогени и естрогени, фиксирани комбинации;
АТС код: G03AA12

Индекс на Pearl за грешка на метода: 0,09 (горна граница за двустранен тест 95 % доверителна граница: 0,32).

Общ индекс на Pearl (грешка на метода + грешка на пациента): 0,57 (горна граница за двустранен тест 95 % доверителна граница: 0,90).

Механизъм на действие

Контрацептивният ефект на Мидиана 28 се основава на взаимодействието на множество фактори, най-важният от които е потискане на овулацията и промени в ендометриума. Мидиана 28 филмирани таблетки е комбиниран орален контрацептив с етинилестрадиол и прогестогена дроспиренон. В терапевтични дози, дроспиренон има и антиандрогенен и лек антиминералкортикоиден ефект. Няма естрогенен, глюкокортикоиден и антиглюкокортикоиден ефект. По този начин дроспиренон силно наподобява по фармакологичен профил на естествения хормон прогестерон.

Съществуват данни от клинични проучвания, че слабата антиминералкортикоидна активност на Мидиана 28 води до слаб антиминералкортикоиден ефект.

5.2. Фармакокинетични свойства

Дроспиренон

Абсорбция

Перорално прилагания дроспиренон се абсорбира бързо и почти напълно. Максимални концентрации на активното вещество в серума от около 38 ng/ml се постигат за около 1-2 часа след еднократна доза. Бионаличността на дроспиренон е между 76 и 85%. Едновременно приемане на храна не влияе на бионаличността на дроспиренон.

Разпределение



След перорално приложение, нивата на серумен дроспиренон се понижават с терминално време на полуживот от 31 часа. Дроспиренон се свързва със серумния албумин и не се свързва с половия хормон свързващ глобулин (SHBG) или кортикоид свързващия глобулин (CBG). Само 3-5% от общите серумни концентрации на активното вещество съществуват като свободен стероид. Индуцираното от етинилестрадиол повишение на SHBG не повлиява на серумното протеинно свързване на дроспиренон. Средният обем на разпределение на дроспиренон е $3,7 \pm 1,2$ l/kg.

Биотрансформация

Дроспиренон се метаболизира екстензивно след перорално приложение. Основните метаболити в плазмата са кисела форма на дроспиренон, получена при отваряне на лактоновия пръстен, и 4,5-дихидро-дроспиренон-3-сулфат, образуван чрез редукция и последващо сулфитиране. Дроспиренон също така е подложен на оксидативен метаболизъм, катализиран от CYP3A4. *In vitro* дроспиренон е в състояние да инхибира слабо до умерено цитохром P450 ензимите CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4.

Елиминиране

Степента на метаболитен клирънс на дроспиренон в серума е $1,5 \pm 0,2$ ml/min/kg. Дроспиренон се екскретира само като следи в непроменена форма. Метаболитите на дроспиренон се екскретират с фекалиите и урината при съотношение на екскреция около 1,2 до 1,4. Полуживотът на метаболитната екскреция с урина и фекалии е около 40 часа.

Равновесни състояния

По време на лечебен цикъл, максималните равновесни концентрации на дроспиренон в серум от около 70 ng/ml се постигат след около 8 дни лечение. Серумните нива на дроспиренон акумулират при фактор от около 3 в следствие на отнасянето на терминалното време на полуживот към интервала на дозиране.

• Специални популации

Ефект на бъбречното увреждане

Серумните равновесни нива на дроспиренон при жени с лека форма на бъбречно увреждане (креатининов клирънс CL_{Cr}, 50-80 ml/min) са сравними с тези на жени с нормална бъбречна функция. Серумните нива на дроспиренон са средно 37 % по-високи при жени със средно тежка форма на бъбречно увреждане (CL_{Cr}, 30-50 ml/min) в сравнение с жени с нормална бъбречна функция. Лечението с дроспиренон се понася добре от жени с лека и средно тежка форма на бъбречно увреждане.

Лечението с дроспиренон не оказва клинично значим ефект върху серумната концентрация на калий.

Ефект на чернодробното увреждане

В проучване с еднократна доза, пероралният клирънс (CL/F) е бил намален приблизително с 50% при доброволци с умерена чернодробна недостатъчност в сравнение с такива с нормална чернодробна функция. Наблюдаваното намаление на клирънса на дроспиренон при доброволци с умерена степен на чернодробна недостатъчност не преминава в значителна разлика по отношение на серумните калиеви концентрации.

Дори при наличие на диабет и съпътстващо лечение със спиронолактон (два фактора, които могат да предразположат пациента към хиперкалиемия) не е наблюдавано увеличение на серумните калиеви концентрации над горните нормални нива. Може да се приеме, че дроспиренон е добре поносим от пациенти с лека до умерена чернодробна недостатъчност (Child-Pugh B).

Етнически групи

Не са наблюдавани клинично значими разлики във фармакокинетиката на дроспиренон и етинилестрадиол между японски и европейски жени.

• Етинилестрадиол



Абсорбция

Етинилестрадиол се абсорбира бързо и пълно след прилагане. Върхови серумни концентрации от 100 pg/ml се постигат за 1-2 часа след прилагане на 30 microgram. Етинилестрадиол е обект на екстензивен ефект на първо преминаване, при който се наблюдава голям диапазон на вариране според индивида. Абсолютната бионаличност е приблизително 45%.

Разпределение

При етинилестрадиол видимият обем на разпределение е 5 l/kg, а свързването с плазмените протеини – около 98%. Етинилестрадиол индуцира чернодробния синтез на SHBG и CBG. По време на лечение с 30 microgram етинилестрадиол, плазмената концентрация на SHBG се повишава от 70 до около 350 pmol/l.

Етинилестрадиол преминава в малки количества в майчиното мляко (0,02% от дозата).

Биотрансформация

Етинилестрадиол претърпява значителен метаболизъм при първото преминаване през червата и черния дроб. Етинилестрадиол се метаболизира главно чрез ароматно хидроксилване, но се образува голямо разнообразие от хидроксилвани и метилирани метаболити, като те присъстват като свободни метаболити и като конюгати с глюкуронидни и сулфати. Скоростта на метаболитен клирънс на етинилестрадиол е около 5 ml/min/kg.

In vitro, етинилестрадиол е обратим инхибитор на CYP2C19, CYP1A1 и CYP1A2, както и е базиран на механизма на действие на инхибитора на CYP3A4/5, CYP2C8 и CYP2J2.

Елиминиране

Етинилестрадиол не се екскретира в непроменена форма в значителна степен. Метаболитите на етинилестрадиол се екскретират в съотношение урина:жлъчка - 4:6. Полуживотът на метаболитна екскреция е около 1 ден. Елиминационният полуживот е 20 часа.

Равновесни състояния

Равновесни състояния се постигат през втората половина на терапевтичния цикъл, когато серумните нива на етинилестрадиол се натрупват с коефициент от около 1,4 до 2,1.

5.3. Предклинични данни за безопасност

При лабораторни животни ефектите на дроспиренон и етинилестрадиол се ограничават до свързаните с познатото фармакологично действие. По-специално, проучванията върху репродуктивната токсичност показват съществуването на ембриотоксични и фетотоксични ефекти при животни, като тези ефекти се считат за видово специфични. При прилагане на дози, надвишаващи тези при прилагане на дроспиренон/етинилестрадиол, се повлиява половото диференциране на фетуса на плъхове, но не и при маймуни.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Сърцевина на таблетката (активна):

Лактоза монохидрат

Царевично нишесте

Царевично нишесте, прежелатинирано

Повидон К-25

Магнезиев стеарат

Филмово покритие (активна таблетка):

Поли(винил алкохол)

Титанов диоксид (E171)

Талк (E553b)



Макрогол 3350
Лецитин (соя)

Сърцевина на таблетката (плацебо):

Целулоза микрокристална
Лактоза
Царевично нишесте, прежелатинирано
Магнезиев стеарат
Безводен колоиден силициев диоксид

Филмово покритие (плацебо таблетка):

Поли(винил алкохол)
Титанов диоксид (E171)
Макрогол 3350
Талк (E553b)
Индигокармин алуминиев лак (E132)
Хинолиново жълто алуминиев лак (E104)
Железен оксид черен (E172)
Сънсет жълто FCF алуминиев лак (E110)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30°C. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Мидиана 28 3 mg/0,03 mg филмирани таблетки са опаковани в PVC/ PVDC-Al блистерни опаковки. Блистерите са опаковани в картонени кутия с приложена листовка, торбичка за съхранение и седмичен(ни) стикери във всяка кутия.

Видове опаковки:

21+7 филмирани таблетки
3×21+7 филмирани таблетки
6×21+7 филмирани таблетки

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Етинилестрадиол може да представлява риск за водната среда, особено за популациите на риби.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Gedeon Richter Plc., H-1103 Budapest, Gyomroi ut 19-21, Унгария



8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20130192

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 27/05/2013

Дата на последно подновяване: 26/10/2018

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

