

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

MILLIGEST drajeuri

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Milligest, faza I

Un drajeu conține 0,03 mg etinilestradiol și 0,05 mg gestoden.

Excipienți cu efect cunoscut: lactoză monohidrat 37,180 mg și zahăr 19,660 mg.

Milligest, faza II

Un drajeu conține 0,04 mg etinilestradiol și 0,07 mg gestoden.

Excipienți cu efect cunoscut: lactoză monohidrat 37,150 mg și zahăr 19,660 mg.

Milligest, faza III

Un drajeu conține 0,03 mg etinilestradiol și 0,10 mg gestoden.

Excipienți cu efect cunoscut: lactoză monohidrat 37,130 mg și zahăr 19,561 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Milligest, faza I

Drajeu de formă rotundă, de culoare portocaliu deschis.

Milligest, faza II

Drajeu de formă rotundă, de culoare albă.

Milligest, faza III

Drajeu de formă rotundă, de culoare verde deschis.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Contracepție orală.

Decizia de a prescrie Milligest trebuie să ia în considerare factorii de risc actuali ai fiecărei femei, în special factorii de risc de tromboembolism venos (TEV) și nivelul de risc de apariție a TEV în cazul administrării Milligest comparativ cu cel al altor CHC (vezi pct. 4.3 și 4.4).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Se va administra zilnic, câte un drajeu, timp de 21 de zile (preferabil la același moment al zilei).

Administrarea următoarelor 21 de drajeuri trebuie începută după un interval de 7 zile de pauză de administrare (adică după 4 săptămâni de la administrarea primului drajeu), în aceeași zi a săptămânii.

Pe parcursul intervalului de 7 zile în care administrarea drajeurilor este întreruptă, va apărea sângerarea menstruală.

Primul ciclu de tratament

Administrarea drajeurilor Milligest trebuie începută în prima zi a ciclului menstrual.

Trecerea de la un alt contraceptiv oral combinat, la Milligest

Primul drajeu de Milligest trebuie administrat în prima zi a sângerării care intervine după administrarea ultimului comprimat din ambalajul de contraceptive hormonale utilizate anterior.

Trecerea de la preparatele cu conținut exclusiv de progesteron (minipilulă, injecții, implant), la Milligest

Se poate trece de la produsele contraceptive cu progesteron în cantitate mică (minipilulă), la Milligest, în orice zi a ciclului menstrual (pentru implant - în ziua eliminării acestuia; pentru injecții - în momentul în care ar trebui făcută următoarea). În aceste cazuri, trebuie utilizată totuși o metodă contraceptivă suplimentară în primele 7 zile ale administrării drajeurilor.

Utilizarea după avort în primul trimestru de sarcină

După un avort în primul trimestru, contracepția hormonală poate fi începută imediat. În acest caz, nu sunt necesare precauții contraceptive suplimentare.

După naștere sau avort în al doilea trimestru de sarcină

Pentru utilizarea în timpul alăptării, vezi secțiunea 4.6.

Administrarea de drajeuri Milligest poate fi începută la 28 de zile de la naștere sau avort în al doilea trimestru de sarcină. În primele 7 zile de administrare a drajeurilor, trebuie utilizată o metodă contraceptivă suplimentară. Totuși, dacă după naștere sau după avort a avut loc un raport sexual, este necesară excluderea existenței unei eventuale sarcini, înainte de administrarea drajeurilor, sau aceasta trebuie amânată până la prima menstruație.

Alte circumstanțe speciale care impun măsuri de contracepție suplimentare

Neadministrarea la timp a unui comprimat

Dacă este omisă administrarea la timp a unui comprimat, el trebuie luat cât mai curând posibil și dacă este administrat în primele 12 ore față de ora normală de administrare, protecția contraceptivă nu este afectată și nu sunt necesare metode suplimentare de contracepție. Următoarele drajeuri trebuie administrate la ora obișnuită.

Dacă întârzierea depășește 12 ore, protecția contraceptivă poate fi redusă. În acest caz, ultimul drajeu omis trebuie administrat de îndată ce își amintește, chiar dacă aceasta înseamnă să ia două drajeuri în aceeași zi și administrarea de Milligest trebuie continuată conform schemei de administrare. Este necesară utilizarea unei metode contraceptive suplimentare, în următoarele 7 zile. Dacă ambalajul în uz conține mai puțin de 7 drajeuri, nu se va mai face pauza de administrare de 7 zile și se va începe un nou ambalaj, în ziua ulterioară administrării ultimului comprimat din ambalajul anterior. În acest caz, nu trebuie să intervină sângerarea până la finalul celui de-al doilea ambalaj; totuși pot apărea sângerări intermenstruale.

În cazul în care nu apare sângerarea menstruală după terminarea celui de-al doilea ambalaj, trebuie exclusă sarcina înainte de continuarea contracepției cu Milligest.

Vărsături/diaree

Vărsăturile care apar în 3 până la 4 ore de la ingestia drajeului pot reduce absorbția substanțelor active. Diareea are același efect, prin mărirea motilității intestinale. Pe durata grețurilor și vărsăturilor și 7 zile după terminarea acestora trebuie folosite metode contraceptive suplimentare. Dacă aceste 7 zile impun terminarea unei cutii, atunci următoarea cutie va fi începută fără pauză. În aceste condiții sângerarea menstruală nu ar mai trebui să apară decât la încheierea administrării următoarei cutii. În cazul în care pacienta nu prezintă sângerare menstruală la încheierea administrării celei de-a doua cutii, trebuie exclusă mai întâi o eventuală sarcină și ulterior, continuată terapia cu Milligest.

Dacă simptomatologia digestivă se prelungește se vor recomanda și alte metode contraceptive.

Mod de administrare

Administrare orală.

4.3 Contraindicații

Contraceptivele hormonale combinate (CHC) nu trebuie utilizate în următoarele condiții.

- Prezența sau riscul de tromboembolism venos (TEV)
 - Tromboembolism venos – TEV prezent (tratată cu anticoagulante) sau în antecedente (de exemplu, tromboză venoasă profundă [TVP] sau embolie pulmonară [EP])
 - Predispoziție cunoscută, ereditară sau dobândită, pentru tromboembolism venos, cum sunt rezistența la PCA [proteina C activată], (inclusiv factorul V Leiden), deficitul de antitrombină III, deficitul de proteină C, deficitul de proteină S
 - Intervenție chirurgicală majoră cu imobilizare prelungită (vezi pct. 4.4)
 - Risc crescut de tromboembolism venos din cauza prezenței de factori de risc multipli (vezi pct. 4.4);
- Prezența sau riscul de tromboembolism arterial (TEA)
 - Tromboembolismul arterial – tromboembolism arterial prezent, antecedente de tromboembolism arterial (de exemplu, infarct miocardic) sau o afecțiune prodromală (de exemplu, angină pectorală)
 - Boală cerebrovasculară – accident vascular cerebral prezent, antecedente de accident vascular cerebral sau o afecțiune prodromală (de exemplu, atac ischemic tranzitor (AIT))
 - Predispoziție cunoscută, ereditară sau dobândită, pentru tromboembolism arterial, cum sunt hiperhomocisteinemia sau anticorpii antifosfolipidici (anticorpi anticardiolipinici, anticoagulant lupic)
 - Antecedente de migrenă cu simptome neurologice focale
 - Risc crescut de tromboembolism arterial din cauza prezenței de factori de risc multipli (vezi pct. 4.4) sau a prezenței unui factor de risc grav, cum ar fi:
 - diabet zaharat cu simptome vasculare
 - hipertensiune arterială severă
 - dislipoproteinemie severă;
- Sarcină;
- Valvulopatii;
- Prezență sau antecedente de disfuncții hepatice – icter sau mâncărime pe durata unei sarcini anterioare, sindrom Dubin-Johnson, sindrom Rotor;
- Prezență sau antecedente de tumori hepatice (benigne sau maligne);
- Carcinoame ale endometrului;
- Malignitate mamară cunoscută, suspectată sau în antecedente;
- Malignități sexuale steroid dependente cunoscute sau suspectate sau în antecedente;
- Sângerări vaginale nediate diagnosticate;
- Antecedente de herpes gestațional;
- Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Este contraindicată administrarea Milligest concomitent cu medicamente care conțin ombitasvir/paritaprevir/ritonavir și dasabuvir (vezi pct. 4.4 și 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Atenționări

În cazul prezenței oricăreia dintre afecțiunile sau a oricăreia dintre factorii de risc menționați mai jos, trebuie discutat cu femeia respectivă dacă este adecvată administrarea Milligest.

În eventualitatea agravării sau a apariției pentru prima dată a oricăreia dintre aceste afecțiuni sau a oricăreia dintre factorii de risc, femeia trebuie sfătuită să contacteze medicul pentru a se stabili dacă trebuie oprită utilizarea Milligest.

Disfuncții circulatorii

Riscul de tromboembolism venos (TEV)

Utilizarea oricărui contraceptiv hormonal combinat determină creșterea riscului de tromboembolism venos (TEV) comparativ cu situațiile în care nu se administrează niciun astfel de contraceptiv.

Medicamentele care conțin levonorgestrel, norgestimat sau noretisteron sunt asociate cu cel mai scăzut risc de TEV. Alte medicamente, cum este Milligest, pot prezenta un nivel de risc de până la două ori mai mare decât acesta. Decizia de a utiliza orice alt medicament decât unul dintre cele cu cel mai scăzut risc de TEV trebuie luată numai după o discuție purtată cu femeia respectivă, pentru a se asigura că aceasta înțelege riscul de TEV asociat cu Milligest, modul în care factorii săi de risc curenți influențează acest risc și că riscul său de TEV este cel mai crescut în primul an de utilizare pentru prima dată. De asemenea, există dovezi că riscul este crescut atunci când administrarea CHC este reinițiată după o pauză de utilizare de 4 săptămâni sau mai mult.

Dintre femeile care nu utilizează un CHC și nu sunt gravide, la aproximativ 2 din 10000 va apărea TEV în decurs de un an. Cu toate acestea, la orice femeie riscul poate fi mult mai crescut, în funcție de factorii săi de risc coexistenți (vezi mai jos).

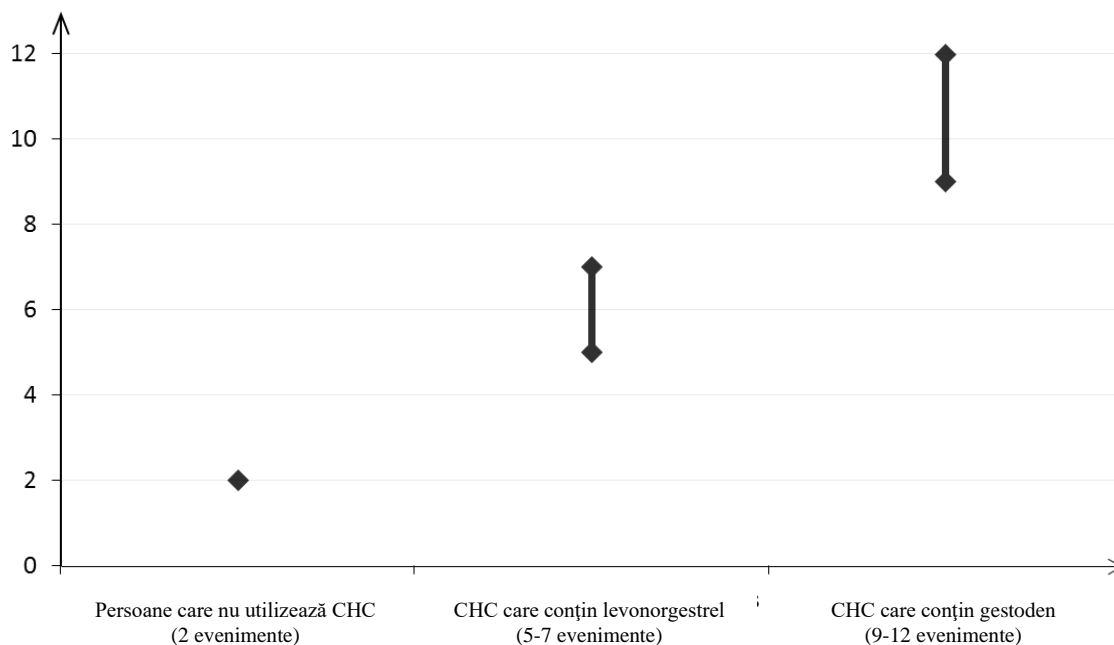
Se estimează¹ că din 10000 femei care utilizează un CHC care conține gestoden, la un număr cuprins între 9 și 12 femei va apărea TEV în decurs de un an; aceasta comparativ cu aproximativ 6² femei dintre cele care utilizează un CHC care conține levonorgestrel.

În ambele cazuri, numărul de apariții a TEV în decursul unui an este mai mic decât numărul preconizat la femei în timpul sarcinii sau în perioada post-partum.

În 1-2% din cazuri, TEV poate fi letal.

Număr de evenimente de TEV la 10000 femei în decurs de un an

Număr de evenimente de TEV



Extrem de rar s-a raportat apariția trombozei la nivelul altor vase de sânge, de exemplu venele și arterele hepatice, mezenterice, renale sau retiniene, la utilizatoarele de CHC.

¹ Aceste incidente au fost estimate din totalitatea datelor din studii epidemiologice, utilizând nivelurile de risc relativ pentru diferite produse, comparate cu CHC care conțin levonorgestrel

² Punctul de mijloc al intervalului de 5-7 din 10000 FA, pe baza riscului relativ pentru CHC care conțin levonorgestrel comparativ cu riscul în cazul neutilizării, de 2,3-3,6

Factori de risc de TEV

Riscul de complicații aferente tromboembolismului venos la utilizatoarele de CHC poate crește substanțial la o femeie cu factori de risc suplimentari, în special dacă există factori de risc multipli (vezi tabelul).

Milligest este contraindicat dacă o femeie prezintă factori de risc multipli care determină prezența unui risc crescut de tromboembolism venos pentru aceasta (vezi pct. 4.3). Dacă o femeie prezintă mai mult de un factor de risc, este posibil ca suma factorilor individuali să fie mai mică decât creșterea riscului - în acest caz, trebuie luat în considerare riscul total de TEV pentru aceasta. Dacă se consideră că riscurile depășesc beneficiile, nu trebuie prescris un CHC (vezi pct. 4.3).

Tabel: Factori de risc de TEV

Factor de risc	Observație
Obezitate (indice de masă corporală peste 30 kg/m ²)	Riscul crește substanțial odată cu creșterea IMC. Este deosebit de important de luat în considerare dacă sunt prezenți și alți factori de risc.
Imobilizare prelungită, intervenție chirurgicală majoră, orice fel de intervenție chirurgicală la nivelul picioarelor sau al pelvisului sau traumatism major. Notă: imobilizarea temporară din cauza unei deplasări pe calea aerului > 4 ore poate reprezenta, de asemenea, un factor de risc de TEV, în special la femeile cu alți factori de risc.	În aceste situații se recomandă întreruperea utilizării plasturelui/pilulei/inelului (în cazul intervenției chirurgicale de elecție cu cel puțin patru săptămâni înainte) și nereluarea acesteia până la două săptămâni după remobilizarea completă. Trebuie utilizată o altă metodă contraceptivă pentru a evita apariția unei sarcini nedorite. Trebuie luat în considerare tratamentul antitrombotic dacă nu a fost întreruptă în prealabil utilizarea Milligest.
Prezența antecedentelor heredocolaterale (de exemplu, tromboembolism venos prezent vreodată la un frate/o soră sau la vreunul dintre părinți, în special la o vârstă relativ tânără, înainte de vârsta de 50 ani).	Dacă se suspectează o predispoziție ereditară, femeia trebuie trimisă la un specialist pentru recomandări înainte de a se decide în legătură cu utilizarea oricărui CHC.
Alte afecțiuni medicale asociate cu TEV.	Cancer, lupus eritematos sistemic, sindrom hemolitic uremic, boală intestinală inflamatorie cronică (boală Crohn sau colită ulcerativă) și anemie falciformă.
Înaintarea în vârstă.	În special vârsta peste 35 ani.

Nu există un consens legat de rolul posibil al venelor varicoase și al tromboflebitei superficiale în ceea ce privește debutul sau progresia trombozei venoase.

Trebuie luat în considerare riscul crescut de tromboembolism în timpul sarcinii și în special în perioada puerperală de 6 săptămâni (pentru informații privind „Fertilitatea, sarcina și alăptarea” vezi pct. 4.6).

Simptomele TEV (tromboză venoasă profundă și embolie pulmonară)

În eventualitatea apariției simptomelor, femeile trebuie sfătuite să solicite asistență medicală imediată și să informeze profesionistul din domeniul sănătății că iau un CHC.

Simptomele trombozei venoase profunde (TVP) pot include:

- umflare unilaterală a membrului inferior și/sau a piciorului sau de-a lungul unei vene a membrului inferior;
- durere sau sensibilitate la nivelul membrului inferior, care este posibil să fie resimțită numai în

- ortostatism sau în timpul mersului;
- senzație crescută de căldură la nivelul membrului inferior afectat; înroșirea sau decolorarea tegumentului de la nivelul membrului inferior.

Simptomele de embolie pulmonară (EP) pot include:

- debut brusc al senzației de lipsă de aer sau al unei respirații rapide;
- tuse bruscă, care poate fi însoțită de hemoptizii;
- durere toracică ascuțită;
- vertij sau amețelă severă;
- ritm cardiac rapid sau neregulat.

Unele dintre aceste simptome (de exemplu „senzația de lipsă de aer”, „tusea”) sunt nespecifice și pot fi interpretate greșit ca aparținând unor evenimente mai frecvente sau mai puțin severe (de exemplu, infecții de tract respirator).

Alte semne de ocluzie vasculară pot include: durere bruscă, umflare și decolorare ușoară spre albastru a unei extremități.

Dacă ocluzia apare la nivelul ochiului, simptomele pot varia de la încetșarea nedureroasă a vederii, care poate progresa spre pierderea vederii. Uneori, pierderea vederii poate apărea aproape imediat.

Riscul de tromboembolism arterial (TEA)

Studiile epidemiologice au evidențiat, de asemenea, asocierea utilizării CHC cu un risc crescut de tromboembolism arterial (infarct miocardic) sau accident cerebrovascular (de exemplu, atac ischemic tranzitor, accident vascular cerebral). Evenimentele tromboembolice arteriale pot fi letale.

Factori de risc de TEA

Riscul de complicații tromboembolice arteriale sau de accident cerebrovascular la utilizatoarele de CHC crește la femeile cu factori de risc (vezi tabelul). Milligest este contraindicat dacă o femeie prezintă un factor de risc grav sau factori de risc multipli pentru TEA, care determină prezența unui risc crescut de tromboză arterială pentru aceasta (vezi pct. 4.3). Dacă o femeie prezintă mai mult de un factor de risc, este posibil ca suma factorilor individuali să fie mai mică decât creșterea riscului - în acest caz, trebuie luat în considerare riscul total pentru aceasta. Dacă se consideră că riscurile depășesc beneficiile, nu trebuie prescris un CHC (vezi pct. 4.3).

Tabel: Factori de risc de TEA

Factor de risc	Observație
Înaintarea în vârstă.	În special vârsta peste 35 ani
Fumatul.	Femeile trebuie sfătuite să nu fumeze dacă doresc să utilizeze un CHC. Femeile cu vârsta peste 35 ani care continuă să fumeze trebuie sfătuite cu insistență să utilizeze o metodă contraceptivă diferită.
Hipertensiunea arterială.	
Obezitate (indice de masă corporală peste 30 kg/m ²).	Riscul crește substanțial odată cu creșterea IMC. Deosebit de important la femeile cu factori de risc suplimentari.
Prezența antecedentelor heredocolaterale (de exemplu, tromboembolism arterial prezent vreodată la un frate/o soră sau la vreunul dintre părinți, în special la o vârstă relativ tânără, înainte de vârsta de 50 ani).	Dacă se suspectează o predispoziție ereditară, femeia trebuie trimisă la un specialist pentru recomandări înainte de a se decide în legătură cu utilizarea oricărui CHC.
Migrenă.	O creștere a frecvenței sau severității migrenei în timpul utilizării CHC (care poate reprezenta un prodrom al unui eveniment cerebrovascular) poate reprezenta un

	motiv pentru întreruperea imediată a utilizării acestuia.
Alte afecțiuni medicale asociate cu evenimente adverse de natură vasculară.	Diabetul zaharat, hiperhomocisteinemia, cardiopatia valvulară și fibrilația atrială, dislipoproteinemia și lupusul eritematos sistemic.

Simptome de TEA

În eventualitatea apariției de simptome, femeile trebuie sfătuite să solicite asistență medicală imediată și să informeze profesionistul din domeniul sănătății că iau un CHC.

Simptomele de accident cerebrovascular pot include:

- amorțire sau slăbiciune bruscă la nivelul feței, brațului sau piciorului, în special pe o parte a corpului;
- apariția bruscă de probleme la mers, amețală, pierderea echilibrului sau coordonării;
- apariția bruscă a confuziei, problemelor de vorbire sau de înțelegere;
- apariția bruscă a problemelor de vedere la unul sau ambii ochi;
- cefalee bruscă, severă sau prelungită, fără cauză cunoscută;
- pierderea cunoștinței sau leșin, cu sau fără convulsii.

Simptomele temporare sugerează că evenimentul este un atac ischemic tranzitor (AIT).

Simptomele infarctului miocardic (IM) pot include:

- durere, disconfort, presiune, greutate, senzație de constricție sau de plenitudine la nivelul toracelui, brațului sau sub stern;
- senzație de disconfort care radiază spre spate, maxilar, gât, braț, stomac;
- senzație de suprasățietate, indigestie sau sufocare;
- transpirație, greață, vărsături sau amețală;
- slăbiciune extremă, anxietate sau lipsă de aer;
- ritm cardiac rapid sau neregulat.

Atunci când se evaluează raportul risc/beneficiu, medicul trebuie să ia în considerare că un tratament adecvat al unei boli poate reduce riscul asociat de tromboză și, de asemenea, că riscul de tromboză asociat sarcinii este mai mare decât cel generat de tratamentul cu CHC.

Tensiunea arterială

Pe parcursul utilizării contraceptivelor hormonale s-a observat creșterea tensiunii arteriale cu o incidență mai mare la grupele cu vârste mai înaintate și în timpul unei utilizări prelungite de CHC. Hipertensiunea este mai frecvent întâlnită la femeile care utilizează contraceptive hormonale cu conținut mare în hormoni.

Contracepția hormonală nu este recomandată femeilor cu istoric de hipertensiune, cu complicații conexe, sau cu afecțiuni renale. Dacă se preferă cu toate acestea utilizarea de CHC, este indispensabilă o monitorizare atentă și contracepția hormonală trebuie întreruptă dacă intervine o creștere substanțială a tensiunii arteriale.

La majoritatea femeilor, tensiunea revine la normal după întreruperea contracepției hormonale. Utilizarea anterioară de CHC nu are nicio influență asupra riscului de contactare ulterioară a hipertensiunii.

Cancerul

Numeroase studii epidemiologice au raportat influența tratamentului CHC asupra riscului de cancer ovarian, endometrial, cervical și al glandei mamare. Există dovezi clare că tratamentul cu CHC oferă protecție substanțială împotriva cancerului ovarian și a celui endometrial.

În anumite studii, s-a raportat un risc mărit de cancer de col uterin la utilizatoarele de contraceptive hormonale pe termen lung, însă rezultatele acestora sunt controversate, deoarece nu se poate face o diferențiere clară între acțiunea CHC, comportament sexual și alți factori.

O meta-analiză din 54 de studii epidemiologice a raportat un risc relativ mărit (RR = 1,24) de cancer al glandei mamare la femeile care au utilizat contracepția hormonală pe termen lung. Riscul în exces descrește gradual în timpul perioadei de 10 ani de la întrerupere. Creșterea riscului poate fi legată de o diagnosticare mai precoce a cancerului glandei mamare, de o creștere efectivă a riscului datorită

tratamentului CHC sau prin combinația celor 2 evenimente. Diagnosticul cancerului glandei mamare se face mai precoce la utilizatoarele de CHC, la femeile care au folosit în ultimii 10 ani CHC comparativ cu cele care nu au efectuat tratament cu acest tip de contraceptive.

Cancerul glandei mamare este rar în cazul femeilor cu vârsta mai mică de 40 ani, indiferent dacă a fost utilizat sau nu tratamentul cu CHC. Deoarece cancerul glandei mamare este mai rar la femeile cu vârsta mai mică de 40 ani, numărul de cazuri la utilizatoarele de Milligest este redus. De exemplu:

- Din 10.000 femei care nu au luat niciodată medicație anticoncepțională cu această compoziție, aproximativ 16 vor dezvolta cancer mamar până la vârsta de 35 ani.
- Din 10.000 femei care au luat acest tip de tratament anticoncepțional timp de 5 ani în primii 20 ani de viață, aproximativ 17-18 vor dezvolta cancer mamar până la vârsta de 35 ani.
- Din 10.000 femei care nu au luat niciodată un astfel de tip de tratament anticoncepțional aproximativ 100 vor dezvolta cancer mamar până la vârsta de 45 ani.
- Din 10.000 femei care au luat acest tip de tratament anticoncepțional timp de 5 ani în primii 30 ani de viață, 110 vor dezvolta cancer mamar până la vârsta de 45 ani.

Cel mai important factor de risc pentru cancerul glandei mamare la utilizatoarele de CHC este vârsta la care este întrerupt tratamentul; cu cât vârsta la întreruperea tratamentului este mai mare cu atât numărul de cazuri de cancer al glandei mamare este mai mare. Posibilitatea creșterii riscului cancerului glandei mamare trebuie discutată cu pacienta care urmează să înceapă un astfel de tratament punând în balanță și beneficiile de protecție în cazul cancerului ovarian și a celui endometrial oferite de tratamentul cu CHC.

Nu poate fi exclusă posibilitatea ca anumite boli cronice să se accentueze ocazional în cursul tratamentului cu CHC.

Combinatia de etinilestradiol și gestoden, ca și alte contraceptive steroidiene, este asociată cu o creștere a incidenței nodulilor neoplazici în ficatul de șobolan, dar relevanța informației la om nu este cunoscută. În rare ocazii a fost raportată apariția de tumori maligne hepatice la pacientele care au utilizat pe termen lung contraceptive.

În situații rare au apărut tumori hepatice benigne iar în cazuri și mai rare tumori maligne ale ficatului care au pus viața în pericol prin hemoragii intraabdominale, la pacientele care au urmat tratament pe termen lung cu anticonceptionale care conțin substanțe active din compoziția Milligest. Dacă apar manifestări abdominale superioare severe, precum mărirea ficatului sau semne de hemoragie intraabdominală, diagnosticul diferențial va trebui să ia în considerare tumora hepatică.

Stările depresive și depresia sunt reacții adverse bine cunoscute ale utilizării contraceptivelor hormonale (vezi pct. 4.8). Depresia poate fi gravă și este un factor de risc bine cunoscut pentru comportament suicidar și suicid. Femeile trebuie sfătuite să se adreseze medicului în caz de schimbări de dispoziție și de simptome depresive, inclusiv la scurt timp după inițierea tratamentului.

Situații în care contracepția hormonală trebuie oprită imediat

1. Apariția pentru prima oară sau exacerbarea episoadelor de cefalee migrenoasă sau a episoadelor de cefalee deosebit de frecvente și severe.
2. Tulburări de vedere, auz sau percepție instalate brusc.
3. Primele semne și simptome de tromboză sau tromboembolie (dureri neobișnuite sau umflarea picioarelor, durere sub formă de junghi declanșată de respirație sau apariția tusei fără un motiv aparent). Apariție de durere și senzația de stricțură a toracelui.
4. 6 săptămâni înaintea unei intervenții chirurgicale majore (abdominală sau ortopedică), orice fel de intervenție chirurgicală la nivelul membrilor inferioare, tratament medical pentru vene varicoase, imobilizarea prelungită (după traumatism). Tratamentul nu se va reîncepe la mai puțin de 2 săptămâni de la vindecarea completă. În cazul în care intervenția este neașteptată, este obligatorie profilaxia trombozei, ex. heparină subcutanată.
5. Instalarea icterului, hepatitei sau a pruritului la nivelul întregului corp.
6. Accentuarea episoadelor epileptice.
7. Creșterea semnificativă a tensiunii arteriale.

8. Instalarea depresiei severe.
9. Durere abdominală severă sau creșterea în dimensiuni a ficatului.
10. Exacerbarea clară a afecțiunilor cunoscute că se agravează în cursul terapiei cu anticoncepționale hormonale sau pe durata sarcinii.

Sarcina este una din situațiile în care terapia contraceptivă trebuie întreruptă imediat deoarece administrată în prima perioadă a sarcinii crește ușor riscul de malformații fetale, deși nu toate investigațiile efectuate susțin acest punct de vedere. Deși posibilitatea nu poate fi exclusă, riscul apariției acestui tip de eveniment este foarte mic.

Consult medical/examene medicale

Înainte de inițierea sau reinstituirea utilizării Milligest, trebuie efectuată o anamneză completă (incluzând antecedentele heredocolaterale) și trebuie exclusă prezența unei sarcini. Trebuie măsurată tensiunea arterială și trebuie efectuat un examen fizic, ghidat de contraindicații (vezi pct. 4.3) și atenționări (vezi pct. 4.4). Este important să se atragă atenția femeii asupra informațiilor despre tromboza venoasă sau arterială, inclusiv riscul Milligest comparativ cu al altor CHC, simptomele de TEV și TEA, factorii de risc cunoscuți și ce trebuie să facă în eventualitatea suspectării unei tromboze.

De asemenea, femeia trebuie instruită să citească cu atenție prospectul și să respecte recomandările furnizate. Frecvența și natura examinărilor trebuie să se bazeze pe recomandările din ghidurile terapeutice în vigoare și să fie adaptate pentru fiecare femeie în parte.

Femeile trebuie informate că medicamentele contraceptive hormonale nu oferă protecție împotriva infecției cu HIV (SIDA) și a altor boli cu transmitere sexuală.

Următoarele situații necesită supraveghere medicală strictă în cursul terapiei contraceptive

Deteriorarea sau apariția pentru prima oară a uneia dintre următoarele situații poate sugera că folosirea contraceptivelor hormonale trebuie oprită:

- Diabetul zaharat sau tendința la diabet zaharat (ex. glicozurie inexplicabilă);
- Hipertensiunea;
- Prezența venelor varicoase sau istoric de flebită;
- Osteoscleroză sau scleroză multiplă;
- Epilepsie;
- Porfirie;
- Tetanie;
- Tulburări ale funcției hepatice;
- Choree Sydenham;
- Disfuncție renală;
- Istoric familial de tromboză (vezi și Contraindicații);
- Obezitate;
- Istoric familial de cancer al glandei mamare, istoric personal de afecțiuni benigne ale glandei mamare sau de depresie;
- Lupus eritematos sistemic;
- Fibroză uterină;
- Litiază colecistică;
- Afecțiuni cardiovasculare;
- Cloasmă;
- Astm;
- Intoleranță la lentilele de contact;
- Orice altă afecțiune cunoscută a se agrava pe durata sarcinii.

La unele femei se poate instala amenoreea sau oligomenoreea la încetarea tratamentului contraceptiv hormonal, mai ales dacă această situație era prezentă dinaintea instituirii acestuia. Femeile trebuie informate cu privire la acest aspect.

Creșteri ale ALAT

În cadrul studiilor clinice efectuate la pacienți tratați pentru infecții cu virusul hepatitei C (VHC) cu medicamente care conțin ombitasvir/paritaprevir/ritonavir și dasabuvir, împreună cu sau fără ribavirin, creșteri ale valorilor transaminazelor (ALAT) de peste 5 ori limita superioară a normalului (LSN) au

apărut semnificativ mai frecvent la femeile care utilizează medicamente care conțin etinilestradiol, cum sunt contraceptive hormonale combinate (CHC), (vezi pct. 4.3 și 4.5).

Excipienți

Acest medicament conține lactoză monohidrat. Pacientele cu afecțiuni rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză, nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Acest medicament conține zahăr. Pacientele cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la fructoză, sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză sau deficit de sucrază-izomaltază nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Notă: Trebuie consultate informațiile privind prescrierea medicamentelor care se administrează concomitent pentru a identifica interacțiunile potențiale.

Interacțiuni farmacodinamice

Utilizarea concomitent cu medicamente care conțin ombitasvir/paritaprevir/ritonavir și dasabuvir, împreună cu sau fără ribavirin poate cauza creșterea riscului de creșteri ale valorilor ALAT (vezi pct. 4.3 și 4.4). Ca urmare, utilizatoarele Milligest trebuie să treacă la o metodă alternativă de contracepție (de exemplu, contracepție numai cu progestogen sau metode non-hormonale) înainte de a începe tratamentul cu acest regim terapeutic combinat. Administrarea Milligest poate fi reluată după 2 săptămâni de la terminarea tratamentului cu acest regim terapeutic combinat.

Interacțiuni farmacocinetice

Efectele altor medicamente asupra Milligest

Pot apărea interacțiuni cu medicamente care induc enzimele microzomale, care pot avea ca rezultat un clearance crescut al hormonilor sexuali și care pot determina sângerări neregulate și/sau scăderea eficacității protecției contraceptive.

Abordare terapeutică

Inducția enzimatică poate fi observată deja după câteva zile de tratament. În general, inducția enzimatică maximă este observată în decurs de câteva săptămâni. După întreruperea administrării medicamentului, inducția enzimatică se poate menține aproximativ 4 săptămâni.

Tratamentul pe termen scurt

Femeile care urmează un tratament cu medicamente inductoare ale enzimelor hepatice trebuie să utilizeze temporar o metodă de barieră sau o altă metodă contraceptivă suplimentară administrării COC. Metoda de barieră trebuie utilizată pe toată perioada administrării concomitente a tratamentului medicamentos și încă 28 zile după întreruperea utilizării acestuia.

Dacă tratamentul medicamentos depășește perioada de administrare a comprimatelor din blisterul de COC, administrarea următorului blister de COC trebuie începută imediat după acesta, fără a mai păstra intervalul obișnuit fără comprimate.

Tratamentul pe termen lung

Pentru femeile cărora li se administrează un tratament pe termen lung cu substanțe active cu efect inductor asupra enzimelor hepatice se recomandă utilizarea unei alte metode contraceptive, non-hormonale, sigure.

Următoarele interacțiuni au fost raportate în literatura de specialitate.

Substanțe active care determină creșterea clearance-ului COC (eficacitate a COC redusă prin

inducție enzimatică), de exemplu:

Barbiturice, bosentan, carbamazepină, fenitoină, primidonă, rifampicină și medicamentele împotriva infecției cu HIV ritonavir, nevirapină și efavirenz și, de asemenea, posibil: felbamat, griseofulvină, oxcarbazepină, topiramat și preparate din plante care conțin sunătoare (*Hypericum perforatum*).

Substanțe active care au efecte variabile asupra clearance-ului COC:

Dacă sunt administrate concomitent cu COC, multe asocieri de inhibitori ai proteazei HIV și inhibitori non-nucleozidici ai revers transcriptazei, inclusiv asocieri cu inhibitori VHC, pot determina creșterea sau scăderea concentrațiilor plasmatice ale estrogenului sau ale progestativelor. În unele cazuri, efectul net al acestor modificări poate fi relevant din punct de vedere clinic.

Ca urmare, trebuie consultate informațiile de prescriere ale medicamentelor administrate concomitent pentru tratarea HIV/HVC, pentru a identifica interacțiunile posibile și orice recomandări legate de acestea. Dacă există vreun dubiu, femeile la care se administrează tratament cu inhibitori ai proteazei sau cu inhibitori non-nucleozidici ai revers transcriptazei trebuie să utilizeze o metodă contraceptivă suplimentară de barieră.

Efectele Milligest asupra altor medicamente

Contraceptivele orale pot influența metabolizarea anumitor alte substanțe active. Ca urmare, concentrația plasmatică și concentrațiile tisulare ale acestora pot fi afectate.

Ciclosporină

Contraceptivele orale pot inhiba metabolizarea hepatică a cicloporinei, având ca rezultat o frecvență crescută a reacțiilor adverse.

Lamotrigină

S-a dovedit că COC induc metabolizarea lamotriginei, având ca rezultat concentrații plasmatice sub-terapeutice ale lamotriginei.

Tizanidină

Contraceptivele orale pot determina creșterea efectului de scădere a tensiunii arteriale al tizanidinei din cauza inhibării metabolizării tizanidinei de către CYP1A2. Trebuie manifestată prudență atunci când tizanidina este prescrisă la utilizatoarele COC din cauza indicelui terapeutic îngust al acesteia.

Levotiroxină

Tratamentul cu estrogeni poate avea ca rezultat reducerea concentrației plasmatice de tiroxină liberă și creșterea TSH la femeile cu hipotiroidie la care se administrează tratament cu levotiroxină. Administrarea concomitentă poate fi efectuată cu ajustarea dozei.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Sarcina trebuie exclusă înainte de începerea contracepției cu Milligest. Dacă sarcina apare în timpul utilizării, contracepția hormonală trebuie întreruptă imediat. Milligest este contraindicat în timpul sarcinii (vezi pct. 4.4).

Riscul crescut de TEV trebuie luat în considerare la reînceperea utilizării Milligest în perioada post partum (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Alăptarea

Contracepția hormonală nu este recomandată în cursul alăptării întrucât utilizarea acestora poate reduce cantitatea și poate schimba compoziția laptelui matern. Cantități mici de substanțe active se secretă în laptele matern. Mamele pot fi sfătuite ca în această perioadă să folosească contraceptive hormonale pe bază de progesteron.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Milligest nu are influențe adverse asupra abilității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Infecții și infestări:

- candidoze vaginale.

Tulburări ale sistemului imunitar:

- urticarie;
- angioedem;
- exacerbări ale LES.

Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi):

- adenoame hepatice;
- carcinoame hepatocelulare.

Tulburări psihice:

- stări depresive;
- influență asupra libidoului.

Tulburări ale sistemului nervos:

- cefalee;
- exacerbări ale coreei.

Tulburări oculare:

- disconfort la purtarea lentilelor de contact;
- nevrite optice;
- tromboze vasculare retiniene.

Tulburări vasculare:

- rar: tromboembolism venos sau arterial.

Tulburări gastro-intestinale:

- greață și vărsături;
- diaree;
- dureri abdominale;
- pancreatite.

Tulburări hepatobiliare:

- boli ale vezicii biliare;
- hepatită;
- icter.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:

- iritații cutanate;
- cloasmă (este recomandată evitarea expunerii la soare);
- alopecie;
- acnee;
- eritem multiform;
- hirsutism.

Tulburări ale aparatului genital și sânului:

- sensibilitate a sânilor;
- modificări ale secreției vaginale;
- hemoragie intermenstruală;
- tulburări menstruale.

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare:

- indispoziție;
- fatigabilitate;
- modificări ale apetitului alimentar;
- fluctuații ale greutății corporale;
- edeme.

Investigații diagnostice:

- scădere a toleranței la glucoză;

- hipertrigliceridemie;
- hiperglicemie;
- modificarea nivelului seric al enzimelor hepatice;
- modificarea testelor renale, glandei tiroide, glandelor adrenale;
- modificarea nivelului proteinelor plasmatic;
- modificarea nivelului lipidelor/fracțiunilor lipoproteice;
- modificarea nivelului carbohidraților;
- modificarea parametrilor de coagulare și fibrinoliză;
- creșterea tensiunii arteriale.

Modificări ale ciclului menstrual

1. **Reducerea fluxului menstrual:** nu este o modificare anormală și poate fi anticipată la unele categorii de paciente. Ea poate avea beneficii la femeile care anterior aveau menstrue foarte abundente.
2. **Lipsa unei menstruații:** În unele cazuri sângerarea la oprirea tratamentului poate să nu apară deloc. Dacă medicamentul a fost luat corect, probabilitatea unei sarcini este mică. Dacă totuși sângerarea de la oprirea medicației nu apare nici la sfârșitul celei de-a doua cutii, posibilitatea unei sarcini trebuie exclusă înainte de începerea celei de-a treia cutii.

Sângerări intermenstruale: În cursul primelor serii de tratament pot apare episoade de sângerare de la „câteva picături” până la „sângerare abundentă” și de obicei dispar spontan. Tratamentul trebuie continuat chiar dacă apar aceste sângerări. În cazul în care aceste sângerări persistă este recomandată excluderea unei cauze organice de sângerare, uneori prin chiuretaj. Această recomandare se aplică și în cazul unor sângerări mai mici dar care apar neregulat de-a lungul mai multor serii de tratament sau după o lungă perioadă de utilizare a contraceptivelor hormonale.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

S-a observat un risc crescut de evenimente trombotice și tromboembolice arteriale și venoase, inclusiv infarct miocardic, accident vascular cerebral, atacuri ischemice tranzitorii, tromboză venoasă și embolie pulmonară la femeile care utilizează CHC, prezentate mai detaliat la pct. 4.4.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

Bucuresti 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

Manifestările potențiale ale supradozei includ greață și vărsături, ca și sângerări vaginale la întreruperea tratamentului. Nu este disponibil niciun antidot; tratamentul va fi simptomatic.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Contraceptive hormonale sistemice, progesteroni și estrogeni în combinații secvențiale, codul ATC: G03AB06.

Contraceptivele hormonale combinate acționează prin inhibarea gonadotropinelor. Efectul principal este suprimarea ovulației; totuși, la efectul contraceptiv contribuie și alți factori, cum ar fi modificările

mucoasei cervicale (care constituie o barieră a spermei) și a endometrului (care nu mai este receptiv la implantare).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Gestoden

Absorbție

Gestodenul administrat pe cale orală este absorbit din tractul gastro-intestinal rapid și aproape complet. Biodisponibilitatea acestuia este mare (aproximativ 100%). Concentrația plasmatică ajunge la 19 μg/l după 30 de minute.

Distribuție

Gestodenul este fixat de albumina serică și de hormonul sexual ce fixează globulina (SHBG). Proporția de steroizi liberi este doar de 0,5 până la 1%. 75 până la 87 la sută din cantitatea absorbită este fixată în mod specific de SHBG. Creșterea nivelurilor de SHBG (indusă de etinilestradiol) influențează nivelele serice de gestoden și, la rândul său, acest lucru are ca rezultat creșterea fracției de fixare a SHBG, împreună cu diminuarea fracției de fixare a albuminei. Volumul aparent al distribuției este de 17 până la 19 litri.

Metabolizare

Gestodenul este metabolizat complet prin căile cunoscute ale metabolismului steroizilor.

Eliminare

Gestodenul este eliminat la 0,01 l/oră/kg. Scăderea concentrației serice de gestoden urmează un model bifazic; timpul de înjumătățire al celei de-a doua faze este de aproximativ 20 până la 22 de ore. Din urină și bilă sunt recuperați doar metaboliții (în 6 până la 4 rate). Timpul de înjumătățire prin eliminare a metaboliților este de aproximativ 24 de ore.

Etinilestradiol (EE)

Absorbție

EE administrat oral este absorbit rapid și aproape complet. Biodisponibilitatea sa absolută este de doar 38 până la 48%, datorită conjugării presistemice și metabolismului presistemic.

Distribuție

EE este fixat puternic însă neselectiv de albumina serică (aprox. 98,5%). EE induce ridicarea nivelului SHBG. Volumul său aparent de distribuție este de 2 până la 4 l/kg în medie.

Metabolizare

EE se supune unei conjugări presistemice prin metabolismul de Fază I în peretele intestinal și metabolismul de Faza a II-a (conjugare) în ficat. Metaboliții majori de Faza I includ 2-OH-EE și 2-methoxy-EE. Atât EE nativ cât și metaboliții săi de Faza I se supun circulației enterohepatice (cum ar fi sulfații și conjugarea glucuronidelor) și eliminării biliare. Timpul de înjumătățire prin eliminare este de 26±6.8 ore.

Eliminare

Nivelele serice de etinilestradiol scad în două faze. Se elimină doar ca metaboliți în urină și în bilă (într-o rată de 2 la 3).

5.3 Date preclinice de siguranță

Studiile care evaluează tolerabilitatea sistemică a dozelor repetate nu au arătat efecte care ar duce la riscuri neașteptate în cursul utilizării terapeutice umane.

Studiile de toxicitate pe termen lung nu au demonstrat o acțiune cancerigenă. Cu toate acestea, steroizii sexuali sunt cunoscuți că facilitează creșterea anumitor tumori dependente de hormoni.

Așa cum se demonstrează prin experimentele animale care evaluează caracterul embriotoxic și teratogen al etinilestradiolului, prin analiza fertilității femelelor, dezvoltării fetale, lactației și reproducerii, utilizarea terapeutică umană a dozelor recomandate nu va induce efecte dăunătoare. Ocazional, Milligest ar putea fi utilizat în mod inadvertent pe parcursul stadiului primar al sarcinii. În acest caz, utilizarea acestuia trebuie să fie întreruptă imediat. Studiile *in vitro* și *in vivo* realizate cu etinilestradiol și gestoden nu au prezentat efecte mutagene.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Drajeuri portocaliu deschis, faza I:

Edetat de sodiu și calciu, stearat de magneziu, dioxid de siliciu coloidal anhidru, povidonă, amidon de porumb, lactoză monohidrat (37,18 mg), oxid galben de fer (E 172), dioxid de titan (E 171), macrogol 6000, talc, carbonat de calciu, zahăr.

Drajeuri albe, faza II:

Edetat de sodiu și calciu, stearat de magneziu, dioxid de siliciu coloidal anhidru, povidonă, amidon de porumb, lactoză monohidrat (37,15 mg), dioxid de titan (E 171), macrogol 6000, talc, carbonat de calciu, zahăr.

Drajeuri verde deschis, faza III:

Edetat de sodiu și calciu, stearat de magneziu, dioxid de siliciu coloidal anhidru, povidonă, amidon de porumb, lactoză monohidrat (37,13 mg), sepisperse AS 3199 verde (indigocarmin (E 132), galben de chinolonă (E 104), dioxid de titan (E 171)), dioxid de titan (E 171), macrogol 6000, talc, carbonat de calciu, zahăr.

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25 °C, în ambalajul original.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Milligest, drajeuri

Cutie cu un blister din Al-PVC/PVDC a 6 drajeuri faza I, 5 drajeuri faza II, 10 drajeuri faza III. Fiecare blister este inclus într-o pungă din PET/Al/PEJD.

Cutie cu 3 blistere din Al-PVC/PVDC a câte 6 drajeuri faza I, 5 drajeuri faza II, 10 drajeuri faza III. Fiecare blister este inclus într-o pungă din PET/Al/PEJD.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út. 19-21
1103 Budapesta, Ungaria

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

12442/2019/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Decembrie 2006

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Septembrie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Septembrie 2019

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.