

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Microgynon 0,03 mg/0,15 mg drajeuri

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare drajeu conține etinilestradiol 0,03 mg și levonorgestrel 0,15 mg.

Excipienți cu efect cunoscut: lactoză monohidrat 32,820 mg, zahăr 19,371 mg

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Drajeu

Drajeuri de culoare bej.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Contracepție orală.

Decizia de a prescrie Microgynon 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 Microgynon comparativ cu cel al altor contraceptive hormonale combinate (CHC) (vezi pct. 4.3 și 4.4).

#### 4.2 Doze și mod de administrare

##### Mod de administrare

Administrare orală.

##### Doze

##### Cum se administrează Microgynon

Contraceptivele orale combinate dacă sunt administrate corect au o rată de eșec de aproximativ 1% pe an. Această rată de eșec poate să crească dacă se omite administrarea contraceptivului oral sau nu se administrează corespunzător.

Drajeurile trebuie administrate oral în ordinea indicată pe blister, în fiecare zi, la aproximativ aceeași oră, cu puțin lichid, dacă este nevoie. Trebuie să se administreze câte un drajeu în fiecare zi timp de 21 zile consecutiv. Fiecare blister ulterior va fi început după un interval de pauză de 7 zile în care nu se administrează drajeuri, în timpul căruia apare sângerarea de întrerupere. Aceasta începe de obicei în ziua 2-3 după administrarea ultimului drajeu și este posibil să nu se oprească înainte de începerea următorului blister.

### **Cum se începe tratamentul cu Microgynon**

*În cazul în care nu s-a utilizat un alt contraceptiv hormonal (în ultima lună)*

Administrarea drajeului trebuie să înceapă în ziua 1 a ciclului menstrual al femeii (prima zi a sângerării menstruale). Este permis să se înceapă administrarea din ziua 2-5, dar pe perioada primului ciclu se recomandă suplimentar o metodă de barieră în primele 7 zile ale administrării drajeului.

*În cazul trecerii de la un contraceptiv oral combinat (COC), inel vaginal sau platură transdermic*

Femeia trebuie să înceapă administrarea Microgynon de preferință în ziua următoare ultimului drajeu activ din precedentul COC, dar cel mai târziu în ziua care urmează intervalului fără drajeu sau cu drajeu placebo al precedentului COC.

În cazul în care se utilizează ca metodă de contracepție inel vaginal sau platură transdermic se va administra Microgynon de preferat în ziua îndepărtării ultimului inel vaginal sau platură transdermic dintr-un pachet, dar cel târziu până în ziua în care urma o nouă aplicare a contraceptivului.

*În cazul trecerii de la o metodă bazată numai pe progestogen (minipilulă, injecție, implant) sau de la un dispozitiv intrauterin care eliberează progestogen (DIU)*

Femeia poate trece în orice zi de la minipilula contraceptivă cu progestogen (de la implant sau DIU în ziua îndepărtării sale, de la un produs injectabil în momentul în care trebuie făcută următoarea injecție), dar în toate aceste cazuri pacientele trebuie sfătuite să utilizeze suplimentar o metodă de barieră în primele 7 zile ale administrării drajeului.

*După un avort în primul trimestru*

Femeia poate începe imediat administrarea drajeurilor. Când se procedează astfel, nu are nevoie de măsuri contraceptive suplimentare.

*După naștere sau un avort în al doilea trimestru*

Pentru femeile care alăptează vezi punctul 4.6.

Femeile trebuie sfătuite să înceapă în ziua 21 - 28 după naștere sau avort în al doilea trimestru. Dacă se începe mai târziu, femeia trebuie sfătuită să utilizeze suplimentar o metodă de barieră în primele 7 zile ale administrării drajeului. Totuși, dacă deja a avut loc un contact sexual, trebuie exclusă sarcina înainte de începerea utilizării COC sau femeia trebuie să aștepte prima menstruație.

### **Cum se administrează drajeurile omise**

Dacă au trecut **mai puțin de 12 ore** de la omiterea unui drajeu, protecția contraceptivă nu este redusă. Femeia trebuie să administreze drajeul cât de repede își amintește și să administreze drajeurile următoare la ora obișnuită.

Dacă au trecut **mai mult de 12 ore** de la omiterea unui drajeu, protecția contraceptivă poate fi redusă. Administrarea drajeurilor omise se poate face după următoarele două reguli de bază:

1. administrarea drajeurilor nu trebuie întreruptă mai mult de 7 zile;
2. este necesară o perioadă de 7 zile de administrare neîntreruptă a drajeurilor pentru a obține supresia adecvată a axului hipotalamo-hipofizo-ovarian.

În consecință, următorul sfat poate fi dat în practica clinică curentă:

### **Săptămâna 1**

Femeia care utilizează contraceptivul oral trebuie să administreze ultimul drajeu uitat cât de repede își amintește, chiar dacă aceasta înseamnă să administreze 2 drajeuri în același timp. Ulterior, ea va continua să administreze drajeurile la ora obișnuită. În următoarele 7 zile, trebuie să utilizeze suplimentar o metodă de barieră cum este prezervativul. Dacă a avut loc contact sexual în cele 7 zile precedente, trebuie luată în considerare posibilitatea apariției unei sarcini. Cu cât sunt omise mai multe drajeuri și cu cât este mai aproape de intervalul fără drajeuri, cu atât este mai mare riscul de sarcină.

## **Săptămâna 2**

Femeia care utilizează contraceptivul oral trebuie să administreze ultimul drajeu uitat cât de repede își amintește, chiar dacă aceasta înseamnă să administreze 2 drajeuri în același timp. Ulterior, ea va continua să administreze drajeurile la ora obișnuită.

Nu este nevoie de precauții contraceptive suplimentare cu condiția ca femeia să fi administrat corect drajeurile în cele 7 zile precedente primului drajeu uitat. Totuși, dacă aceasta nu se aplică sau dacă a omis mai mult de un drajeu, femeia trebuie sfătuită să utilizeze măsuri de precauție suplimentare timp de 7 zile.

## **Săptămâna 3**

Riscul de a reduce eficacitatea contracepției este iminent datorită intervalului de pauză care urmează. Totuși, prin modificarea programului de administrare a drajeurilor, se poate preveni scăderea protecției contraceptive. Prin alegerea oricăreia din următoarele 2 opțiuni, nu mai este nevoie de precauții contraceptive suplimentare, cu condiția ca în cele 7 zile care preced primul drajeu omis femeia să fi administrat corect toate drajeurile. Dacă aceasta nu se aplică, femeia trebuie sfătuită să urmeze prima din aceste 2 opțiuni și să utilizeze precauții suplimentare și în următoarele 7 zile.

1. Femeia care utilizează contraceptivul oral trebuie să administreze drajeul omis imediat ce își amintește, chiar dacă aceasta înseamnă să administreze 2 drajeuri în același timp. Ea va continua să administreze drajeurile la ora obișnuită. Următorul blister trebuie început imediat ce se termină cel curent, adică nu trebuie să existe pauză între blistere. Este puțin probabil ca femeia care utilizează contraceptivul să prezinte sângerare de întrerupere până la terminarea celui de-al doilea blister, dar poate prezenta mici pete sau sângerări neregulate în zilele în care se administrează drajeul.

2. De asemenea, femeia poate fi sfătuită să întrerupă administrarea drajeurilor din blisterul curent. În acest caz, ea trebuie să aibă un interval de pauză de până la 7 zile, incluzând zilele în care a uitat să administreze drajeul și, ulterior, să continue cu blisterul următor.

Dacă femeia a omis să administreze drajeul și ulterior nu are sângerare de întrerupere în primul interval fără drajeuri, trebuie luată în considerare posibilitatea unei sarcini.

## **Sfaturi în caz de tulburări gastrointestinale**

În caz de tulburări gastrointestinale grave, absorbția poate să nu fie completă și trebuie luate măsuri contraceptive suplimentare.

Dacă vărsăturile sau diareea apar în interval de 3-4 ore după administrarea drajeului, se aplică recomandările privind drajeurile omise (vezi subpct. „Cum se administrează drajeurile omise”).

Dacă pacienta nu dorește să modifice schema sa obișnuită de administrare a drajeurilor, ea va trebui să administreze drajeurile suplimentare necesare din alt blister.

## **Cum se decalază sau cum se amână menstruația**

Pentru a amâna sângerarea menstruală, femeia trebuie să continue cu un alt blister Microgynon fără intervalul de pauză. Prelungirea poate continua cât de mult se dorește până la terminarea celui de-al doilea blister. În timpul prelungirii, femeia poate prezenta sângerări neregulate sau pete. Administrarea regulată a Microgynon este reluată după intervalul obișnuit de 7 zile fără drajeuri.

Pentru a schimba apariția menstruației în altă zi a săptămânii decât cea cu care femeia este obișnuită, poate fi sfătuită să scurteze intervalul fără drajeuri care urmează cu atâtea zile câte dorește. Cu cât este mai scurt intervalul, cu atât este mai mare riscul ca femeia să nu aibă sângerare de întrerupere și să prezinte sângerări neregulate și pete în timpul administrării celui de-al doilea blister (exact ca și în cazul întârzierii menstruației).

## *Copii și adolescenți*

Microgynon este indicat doar după menarhă.

## *Persoane în vârstă*

Nu este indicat. Microgynon nu este indicat după menopauză.

### *Insuficiență hepatică*

Microgynon este contraindicat la femeile cu insuficiență hepatică. Vezi de asemenea pct. 4.3.

### *Insuficiență renală*

Microgynon nu a fost studiat în mod specific la pacienții cu insuficiență renală.

## **4.3 Contraindicații**

Contraceptivele hormonale combinate (CHC) nu trebuie administrate în prezența oricăreia dintre următoarele condiții. Dacă oricare dintre aceste afecțiuni apare pentru prima oară pe perioada utilizării CHC, administrarea medicamentului trebuie întreruptă imediat.

- Prezența sau riscul de tromboembolism venos (TEV)
  - Tromboembolism venos – TEV prezent (tratat 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 proteina 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:
    - diabetul zaharat cu simptome vasculare;
    - hipertensiunea arterială severă;
    - dislipoproteinemie severă;
- afecțiuni hepatice severe, actuale sau anterioare, atât timp cât valorile funcției hepatice nu au revenit la normal;
- prezența sau existența unor antecedente de tumori hepatice (benigne sau maligne);
- tumori maligne cunoscute sau suspectate, dependente de hormonii sexuali (de exemplu ale organelor genitale sau sânilor);
- sângerare vaginală nediagnosticată;
- sarcină cunoscută sau suspectată;
- hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Microgynon este contraindicat pentru administrarea concomitentă cu medicamentele care conțin ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, dasabuvir, medicamente care conțin glecaprevir/pibrentasvir sau sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (vezi pct. 4.5).

## **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

### **Atenționări**

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

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

Tulburări 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. **Decizia de a utiliza Microgynon trebuie luată numai după o discuție purtată cu femeia respectivă, pentru a se asigura că aceasta înțelege riscul de TEV asociat cu Microgynon, 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.**

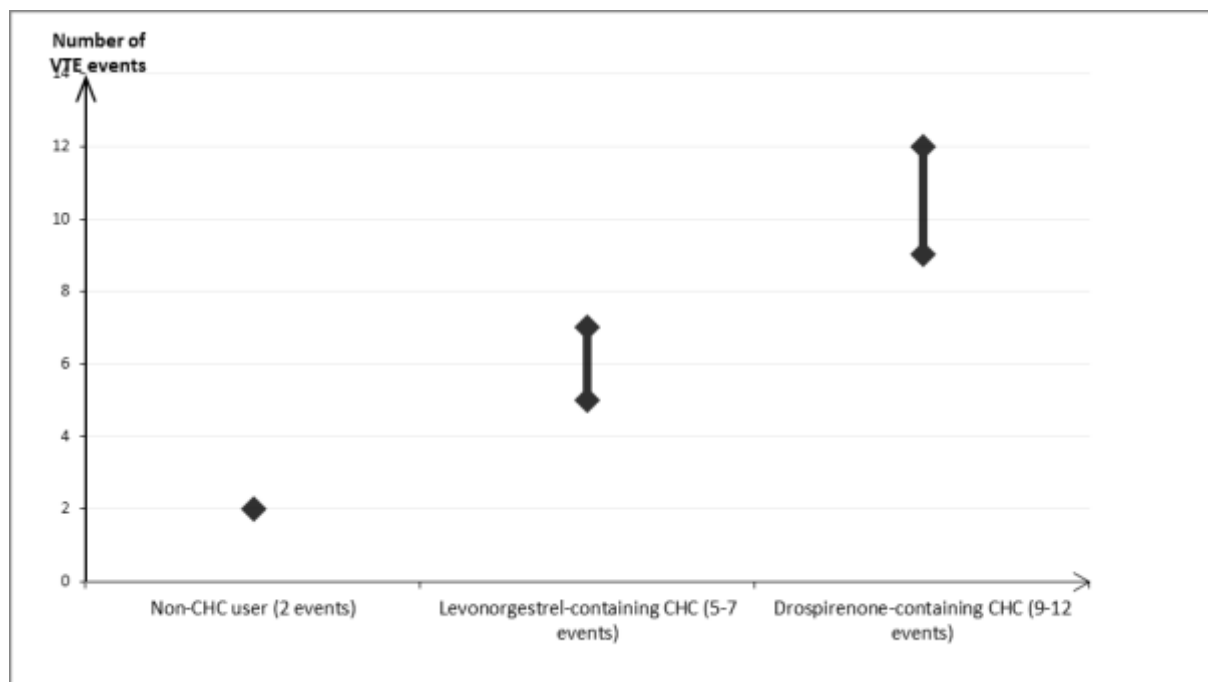
Dintre femeile care nu utilizează un CHC și nu sunt gravide, la aproximativ 2 din 10000 va apărea TEV în decurs de un an. Cu toate acestea, la orice femeie riscul poate fi mult mai crescut, în funcție de factorii săi de risc coexistenți (vezi mai jos).

Se estimează<sup>1</sup> că din 10000 femei care utilizează un CHC care conține levonorgestrel, aproximativ 6<sup>2</sup> vor dezvolta TEV în decursul unui an.

Numărul de apariții a TEV în decursul unui an este mai mic decât numărul preconizat la femeii în timpul sarcinii sau în perioada post-partum. În 1-2% din cazuri, TEV poate fi letal.

<sup>1</sup> Aceste incidente au fost estimate din totalul de studii epidemiologice, utilizând riscurile relative ale diferitelor produse în comparație cu CHC care conțin levonorgestrel.

<sup>2</sup> 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.



Foarte rar, la femeile utilizatoare de CHC, a fost raportată apariția trombozei în alte vase de sânge, de exemplu venele și arterele hepatice, mezenterice, renale, cerebrale sau retiniene.

## **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).

Microgynon 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**

<b>Factor de risc</b>	<b>Observație</b>
Obezitate (indice de masă corporală peste 30 kg/m <sup>2</sup> )	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	În aceste situații se recomandă întreruperea utilizării pilulei (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 Microgynon.
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.	
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 „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 hemoptizie;
- durere toracică ascuțită;
- vertij sau amețeală 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 colorare 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). Microgynon 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**

<b>Factor de risc</b>	<b>Observație</b>
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 <sup>2</sup> )	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	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.

vreunul dintre părinți, în special la o vârstă relativ tânără, înainte de vârsta de 50 ani).	
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, amețeală, 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 amețeală;
- slăbiciune extremă, anxietate sau lipsă de aer;
- ritm cardiac rapid sau neregulat.

### *Tumori*

Cel mai important factor de risc pentru cancerul de col uterin este infecția persistentă cu virusul papiloma uman (HPV). În unele studii epidemiologice a fost raportat un risc crescut al cancerului de col uterin la utilizatoarele pe termen lung a COC, dar există în continuare controverse referitoare la gradul în care acest risc crescut poate fi atribuit altor efecte, de exemplu, screening-ul de col uterin, comportamentul sexual, inclusiv utilizarea contracepției de barieră.

O meta-analiză din 54 studii epidemiologice a arătat că există o mică creștere a riscului relativ (RR = 1,24) de a avea cancer de sân diagnosticat la femeile care administrează în mod curent COC. Riscul suplimentar scade gradat în cursul celor 10 ani după întreruperea administrării COC. Deoarece cancerul de sân este rar la femei cu vârsta sub 40 ani, numărul suplimentar de cazuri de cancer de sân diagnosticate la femeile care administrează în mod curent și recent COC este mic în comparație cu riscul general de cancer de sân. Aceste studii nu aduc dovezi de cauzalitate. Creșterea riscului se poate datora unei diagnosticări precoce a cancerului de sân la femeile care administrează COC, efectelor biologice ale COC sau unei combinații a ambelor. Cancerul de sân diagnosticat la femeile care au administrat vreodată COC tinde să fie mai puțin avansat clinic decât cancerul diagnosticat la femeile care nu au utilizat COC.

În cazuri rare, la femeile care utilizează COC, au fost raportate tumori hepatice benigne și mult mai rar, tumori hepatice maligne. În cazuri izolate, aceste tumori au condus la hemoragii intra abdominale care au pus viața în pericol. O tumoră hepatică trebuie luată în considerare în diagnosticul diferențial



atunci când apar dureri severe în abdomenul superior, hepatomegalie sau semne de hemoragie intra abdominală la femeile care utilizează COC.

Tumorile maligne pot pune viața în pericol sau pot avea o evoluție letală.

#### *Alte condiții*

Femeile cu hipertrigliceridemie sau antecedente heredocolaterale pot prezenta un risc crescut de pancreatită în cazul în care administrează COC.

Cu toate că au fost raportate creșteri mici ale tensiunii arteriale la multe femei care administrează COC, creșterile relevante din punct de vedere clinic sunt rare. Doar în aceste cazuri rare este justificată o întrerupere imediată a utilizării COC. Dacă pe perioada utilizării COC în hipertensiune preexistentă, valorile tensiunii arteriale sunt crescute în mod constant sau creșterea semnificativă a tensiunii arteriale nu răspunde adecvat la tratamentul antihipertensiv, utilizarea COC trebuie întreruptă. Când este necesar, administrarea COC poate fi reluată, dacă prin tratament antihipertensiv se pot obține valori normale ale tensiunii arteriale.

Următoarele afecțiuni au fost raportate că apar sau se agravează atât odată cu sarcina, cât și cu administrarea COC, dar dovada unei asocieri cu administrarea COC nu este clară: icter și/sau prurit asociat cu colestază; litiază biliară; porfirie; lupus eritematos sistemic; sindromul hemolitic uremic; coreea Sydenham; herpes gestațional; pierderea auzului legată de otoscleroză.

Estrogenii exogeni pot induce sau agrava simptomele angioedemului ereditar sau dobândit.

Tulburările acute sau cronice ale funcției hepatice pot necesita întreruperea utilizării COC până când markerii funcțiilor hepatice revin la normal. Reaparitia icterului colestatic și/sau prurit asociat cu colestază, care a apărut în timpul sarcinii sau al administrării anterioare de steroizi sexuali, necesită întreruperea administrării COC.

Deși COC pot avea efecte asupra rezistenței periferice la insulină și asupra toleranței la glucoză, nu există nicio dovadă a necesității de a modifica regimul terapeutic la pacientele cu diabet zaharat care administrează COC cu doză mică. Totuși, femeile cu diabet zaharat trebuie monitorizate cu atenție, mai ales la începutul administrării COC.

Agravarea bolii Crohn și a colitei ulcerose au fost asociate cu administrarea COC.

#### Tulburări psihice:

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 comportamentul suicidal 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.

Cloasma poate să apară ocazional, mai ales la femeile cu antecedente de cloasmă gravidică. Femeile cu predispoziție la cloasmă trebuie să evite expunerea la soare sau la radiații ultraviolete în timpul administrării COC.

Fiecare drajeu din acest medicament conține 31 mg lactoză. Pacientele cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză, care urmează o dietă fără lactoză trebuie să ia această informație în considerare.

#### **Examen/consult medical**

Trebuie efectuate o anamneză și un examen medical complet înainte de începerea sau reluarea administrării Microgynon, iar sarcina trebuie exclusă. Trebuie măsurată tensiunea arterială și trebuie efectuat un examen medical ținând cont 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 Microgynon comparativ cu al altor CHC, simptomele de TEV și TEA, factorii de risc cunoscuți și ce trebuie să facă în eventualitatea suspectării unei tromboze.

Femeia trebuie instruită să citească prospectul și să respecte sfaturile acordate. De asemenea, evaluarea medicală periodică este importantă deoarece contraindicațiile (de exemplu, un atac ischemic tranzitoriu etc.) sau factorii de risc (de exemplu, antecedente heredocolaterale de tromboză arterială sau venoasă) pot să apară pentru prima dată în timpul administrării COC. Frecvența și natura acestor evaluări trebuie să se bazeze pe ghidurile practice stabilite și adaptate individual, dar, în general, trebuie să includă măsurarea tensiunii arteriale, examenul sânilor, abdomenului și organelor pelvine, incluzând citologia cervicală.

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

### **Eficacitate redusă**

Efectul contraceptiv al COC poate fi redus în cazul omiterii unui drajeu (vezi pct. 4.2 „Cum se administrează drajeurile omise”), în cazuri de vomă sau diaree (vezi pct. 4.2) sau al medicației concomitente (vezi pct. 4.5).

### **Controlul redus al ciclului menstrual**

Similar tuturor COC, pot să apară sângerări neregulate (pete sau sângerări intermenstruale) în special în cursul primelor luni de utilizare. De aceea, evaluarea oricărei sângerări neregulate este semnificativă doar după un interval de adaptare de aproximativ 3 cicluri.

Dacă sângerările neregulate persistă sau apar după cicluri anterioare regulate, trebuie luate în considerare cauze ne hormonale și sunt indicate măsuri adecvate de diagnostic care să excludă prezența malignității sau a unei sarcini. Acestea pot include chiuretajul.

La unele femei, sângerarea de întrerupere poate să nu apară în intervalul de pauză. Dacă COC au fost administrate conform recomandărilor (de la pct. 4.2 „Doze și mod de administrare”) este puțin probabil ca femeia să fie gravidă. Totuși, dacă COC nu au fost administrate conform acestor recomandări, înainte de prima sângerare de întrerupere care nu apare sau dacă 2 sângerări de întrerupere nu apar, trebuie exclusă sarcina înainte de a continua administrarea COC.

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

### ***Influența altor medicamente asupra Microgynon***

Interacțiunile dintre COC și alte medicamente poate diminua efectul contraceptiv și poate determina sângerări de întrerupere și/sau eșecul efectului contraceptiv. Interacțiunile pot apărea cu medicamente inductoare enzimatică, ceea ce poate duce la creșterea clearance-ului hormonilor sexuali și poate determina sângerări de întrerupere și/sau eșecul efectului contraceptiv.

Pacientele care urmează un tratament cu oricare dintre aceste medicamente trebuie să utilizeze temporar o metodă de barieră, suplimentar utilizării COC, sau să aleagă o altă metodă contraceptivă. În cazul medicamentelor inductoare enzimatică, trebuie utilizată o metodă de barieră în timpul administrării concomitente a medicamentului și timp de 28 de zile după întreruperea acestuia. Dacă perioada de utilizare a metodei de barieră se prelungește după terminarea blisterului Microgynon, următorul blister trebuie început fără intervalul de pauză obișnuit.

Femeile care iau antibiotice (cu excepția rifampicinei și griseofulvinei) trebuie să utilizeze o metodă de barieră până la 7 zile după întrerupere. Dacă perioada de utilizare a metodei de barieră se prelungește după terminarea drajeurilor din blisterul COC, următorul blister trebuie început fără intervalul de pauză obișnuit.

*Medicamente care cresc clearance-ul COC (reducerea eficacității COC de către inductori enzimatici), de exemplu:*

Fenitoină, barbiturice, primidonă, carbamazepină, rifampicină și, de asemenea, posibil oxcarbazepină, topiramat, felbamat, ritonavir, nelfinavir, nelfirapină, griseofulvină și preparate care conțin sunătoare (*Hypericum Perforatum*).

### *Medicamente cu efect variabil asupra clearance-ului COC*

Când sunt administrate concomitent cu COC, mulți inhibitori de protează HIV/HCV (de exemplu, ritonavir) și inhibitori de non-nucleozid revers transcriptază (de exemplu, nevirapină), și combinații ale acestora, pot crește sau pot scădea concentrațiile plasmatice de estrogen sau progesteron. Aceste modificări pot fi în unele cazuri relevante clinic.

### *Circulația enterohepatică*

Unele raportări clinice sugerează că circulația enterohepatică a estrogenilor poate să scadă când sunt administrate concomitent cu anumite antibiotice (de exemplu, penicilină, tetraciclină) care pot determina scăderea concentrației etinilestradiolului din sânge.

*Troleandomicina poate crește riscul de colestază intrahepatică în timpul administrării concomitente cu COC.*

### *Substanțe care scad clearance-ul COC (inhibitori enzimatici)*

Inhibitorii puternici și moderați ai CYP3A4, cum ar fi azolii antifungici (de exemplu, itraconazol, voriconazol, fluconazol), verapamil, macrolide (de exemplu, claritromicina, eritromicina), diltiazem și sucul de greșfrut pot crește concentrațiile plasmatice ale estrogenilor, progesteronului sau al ambelor.

Dozele de etoricoxib de 60 până la 120 mg/zi s-au dovedit a crește concentrațiile de etinilestradiol de 1,4 – 1,6 ori, respectiv când este administrat concomitent cu un contraceptiv hormonal combinat care conține 0,035 mg etinilestradiol.

### *Interacțiuni farmacodinamice*

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 utilizau medicamente care conțin etinilestradiol, cum sunt contraceptive hormonale combinate (CHC). În plus, și la pacienții la care se administrează glecaprevir/pibrentasvir sau sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir au fost observate creșteri ale ALAT la femeile care utilizează medicamente care conțin etinilestradiol, cum sunt CHC (vezi pct. 4.3).

De aceea, pacientele care utilizează Microgynon trebuie să treacă la o metodă contraceptivă alternativă (cum ar fi, contraceptive cu conținut numai de progesteron sau metode contraceptive non-hormonale), înainte de începerea regimului de tratament cu aceste combinații de medicamente. Microgynon poate fi reluat după două săptămâni de la încheierea tratamentului cu aceste combinații de medicamente.

### *Efectul COC asupra altor medicamente*

Contraceptivele orale pot să interfere cu metabolizarea altor medicamente. Ca urmare, concentrațiile plasmatice și tisulare pot crește (de exemplu, ciclosporina, tizanidina, teofilina) sau descrește (de exemplu, lamotrigina) rezultând concentrații plasmatice scăzute din punct de vedere terapeutic.

In vitro, etinilestradiolul este un inhibitor reversibil al CYP2C19, CYP1A1 și CYP1A2, cât și un inhibitor care se bazează pe mecanismul CYP3A4/5, CYP2C8 și CYP2J2. În studiile clinice, administrarea contraceptivelor hormonale care conțin etinilestradiol a dus la o creștere foarte mică sau deloc a concentrațiilor plasmatice ale substraturilor CYP3A4 (de exemplu, midazolam), în timp ce concentrațiile plasmatice ale substraturilor CYP1A2 pot crește ușor (de exemplu, teofilină) sau moderat (de exemplu, melatonină și tizanidină).

### *Alte interacțiuni*

#### *Analize de laborator*

Administrarea medicamentelor COC poate influența rezultatele anumitor teste de laborator, incluzând parametrii biochimici ai funcției hepatice, tiroidei, funcției renale și a glandei suprarenale, concentrațiile plasmatice ale proteinelor (transportoare), de exemplu, globulina care leagă

glucocorticoizii și fracțiunile lipidice/lipoproteinice, parametrii metabolismului glucidic, parametrii coagulării și fibrinolizei. În general, modificările rămân în limitele normale de laborator.

Notă: Informațiile de prescriere a medicamentelor administrate concomitent trebuie consultate pentru a identifica potențialele interacțiuni.

#### 4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

##### *Sarcina*

Nu se recomandă administrarea Microgynon în timpul sarcinii. Dacă sarcina apare în timpul tratamentului cu Microgynon, se oprește administrarea. Totuși, studii epidemiologice extinse au arătat că nu există un risc crescut de malformații congenitale la copiii ale căror mame au utilizat COC înainte de sarcină și nici efecte teratogene când COC au fost administrate inadecvat în primele etape ale sarcinii.

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

##### *Alăptarea*

Alăptarea poate fi influențată de COC deoarece acestea pot reduce cantitatea și pot schimba compoziția laptelui matern. De aceea, în general, administrarea contraceptivelor nu trebuie recomandată până când mama încetează alăptarea. Cantități mici de steroizi din contraceptiv și/sau metabolizii acestuia pot fi excretați în laptele matern. Aceste cantități pot afecta sugarul.

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

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Microgynon nu are nicio influență asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

#### 4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate în timpul utilizării Microgynon sunt: amețelă, durere abdominală, creștere în greutate, cefalee, stare depresivă, modificări ale stării de dispoziție, durere la nivelul sânului, sensibilitate a sânului. Ele apar la  $\geq 1\%$  dintre utilizatori.

Reacții adverse severe sunt tromboembolismul venos și arterial.

##### **Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse**

Următoarele reacții adverse au fost raportate în timpul utilizării Microgynon.

Reacțiile adverse care au fost raportate la femeile care administrează COC, dar pentru care asocierea nu a fost nici confirmată, nici infirmată, sunt:

Clasificarea MedDRA* pe organe, aparate și sisteme	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
Tulburări oculare			Intoleranță la lentilele de contact	
Tulburări gastro-intestinale	Greață Durere abdominală	Vărsături Diaree		
Tulburări ale sistemului imunitar			Reacții de hipersensibilitate	
Investigații diagnostice	Creștere în greutate		Scădere în greutate	
Tulburări metabolice și de nutriție		Retenție hidrică		
Tulburări ale sistemului	Cefalee	Migrenă		

Clasificarea MedDRA* pe organe, aparate și sisteme	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
nervos				
Tulburări psihice	Stare depresivă Modificări ale stării de dispoziție	Scăderea libidoului	Creșterea libidoului	
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Durere la nivelul sânului Sensibilitate a sânului	Hipertrofie mamară	Scurgeri vaginale Scurgeri mamare	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Eruptions trecătoare pe piele Urticarie	Eritem nodos Eritem polimorf	
Tulburări vasculare			Tromboembolism arterial (TEA) Tromboembolism venos (TEV)**	
Tulburări ale sistemului imunitar				Exacerbarea simptomelor angioedemului ereditar sau dobândit

\* A fost utilizată convenția MedDRA privind frecvența (versiunea 12.0). Sinonimele sau afecțiunile înrudite nu sunt trecute în tabel, dar trebuie de asemenea luate în considerare.

\*\* - Frecvența estimată, rezultată din studiile epidemiologice

- „Evenimente tromboembolice venoase și arteriale” cuprind următoarele afecțiuni: ocluzie venoasă periferică profundă, tromboză și embolism/ocluzie vasculară pulmonară, tromboză, embolism și infarct/infarct miocardic/infarct cerebral și accident vascular cerebral pentru care nu se specifică că este hemoragic.

### **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.

Reacții adverse cu frecvență foarte scăzută sau cu declanșare întârziată a simptomelor care sunt considerate a avea legătură cu contraceptivele orale combinate, sunt enumerate mai jos (vezi de asemenea pct. 4.3 și pct. 4.4).

#### *Tumori:*

- frecvența diagnosticului de cancer mamar este foarte ușor crescută în rândul utilizatoarelor de COC. Cancerul mamar este rar la femeile sub 40 de ani, iar creșterea este mică în raport cu riscul general de cancer de sân. Legătura de cauzalitate cu utilizarea de COC este necunoscută (vezi de asemenea pct. 4.3 și pct. 4.4);
- tumori hepatice (benigne și maligne).

#### *Alte afecțiuni:*

- femei cu hipertrigliceridemie (risc crescut de pancreatită în timpul utilizării COC);

- hipertensiune arterială;
- apariția sau deteriorarea stărilor pentru care asocierea cu utilizarea COC nu este concludentă: icter și/sau prurit asociat cu colestază, formarea calculilor biliari, porfirie, lupus eritematos sistemic, sindromul hemolitic uremic, coreea Sydenham, herpes gestațional, pierderea auzului prin otoscleroză;
- estrogenii exogeni pot induce sau exacerba simptomele angioedemului ereditar sau dobândit;
- tulburări ale funcției hepatice;
- modificări ale toleranței la glucoză sau modificări asupra rezistenței periferice la insulină;
- boala Crohn, colita ulcerativă;
- cloasma.

#### *Interacțiuni:*

Sângerările neregulate și/sau eșecul contraceptiv pot rezulta din interacțiunile altor medicamente (inductori enzimatici) cu contraceptivele orale (vezi pct. 4.5).

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. 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 din România  
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1  
București 011478 - RO  
e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)  
Website: [www.anm.ro](http://www.anm.ro)

## **4.9 Supradozaj**

Nu au existat raportări de reacții adverse severe în caz de supradozaj. Simptomele care pot să apară în acest caz sunt: greață, vărsături, sângerări. Sângerările pot să apară chiar la fete înainte de menarhă, dacă ele iau accidental acest medicament. Nu există antidot și tratamentul ulterior trebuie să fie simptomatic.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: hormoni sexuali și modulatori ai sistemului genital, contraceptive hormonale sistemice, progestogeni și estrogeni, combinații fixe, codul ATC: G03AA07.

Efectul contraceptiv al COC este bazat pe interacțiunea diferiților factori, cei mai importanți fiind inhibarea ovulației și modificarea secreției cervicale.

Studiile de siguranță post-autorizare au arătat că frecvența diagnosticelor TEV se situează între 7-10 la 10000 femei-an la COC cu doze de estrogeni scăzute (<50 μg etinilestradiol). Cele mai recente date sugerează că frecvența diagnosticării TEV este de 4 la 10000 femei-an la femeile care nu sunt gravide și care nu utilizează COC și se situează între 20 și 30 la 10000 femei gravide sau care sunt în perioada post-partum.

Pe lângă protecția împotriva sarcinii, COC au câteva proprietăți pozitive care, pe lângă proprietățile negative (vezi pct. 4.4 și 4.8), pot fi utile în alegerea metodei contraceptive: ciclul este mai regulat și menstruația este adesea mai puțin dureroasă, iar sângerarea mai mică. Aceasta din urmă poate duce la scăderea frecvenței deficitului de fier.

Pe lângă acestea, prezintă un risc mic de cancer endometrial și ovarian. În plus, COC cu doze mari (0,05 mg etinilestradiol) reduc incidența chisturilor ovariene, bolilor inflamatorii pelvine, afecțiunilor benigne ale sânului și sarcinii ectopice. Rămâne de confirmat dacă acest lucru este valabil și pentru COC cu doză mică.

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

### Levonorgestrel

#### *Absorbție*

După administrare orală, levonorgestrelul se absoarbe rapid și complet. Concentrațiile plasmatice maxime de aproximativ 3 - 4 ng/ml se ating la aproximativ o oră după o doză unică. După administrare orală, levonorgestrelul are o biodisponibilitate aproape completă.

#### *Distribuție*

Levonorgestrelul se leagă de albuminele plasmatice și de globulina care leagă hormonii sexuali (GLHS). Numai 1,3% din concentrația plasmatică totală de medicament este prezent ca steroid liber, aproximativ 64% se leagă specific de GLHS și aproximativ 35% se leagă nespecific de albumină. Creșterea GLHS indusă de etinilestradiol influențează procentul de levonorgestrel care se leagă de proteinele plasmatice, producând o creștere a fracțiunii legate de GLHS și o scădere a fracțiunii legate de albumină. După administrarea unei doze unice, volumul aparent de distribuție al levonorgestrelului este de aproximativ 184 l.

#### *Metabolizare*

Levonorgestrelul este metabolizat pe larg. Principalii metaboliți din plasmă sunt formele neconjugate și conjugate ale 3 $\alpha$ , 5 $\beta$ -tetrahidrolevonorgestrel. CYP3A4 este principala enzimă implicată în metabolizarea levonorgestrel conform studiilor *in vitro* și *in vivo*.

Clearance-ul plasmatic este de aproximativ 1,3 - 1,6 ml/minut și kg.

#### *Eliminare*

Concentrațiile plasmatice de levonorgestrel scad în două faze. Faza terminală de distribuție se caracterizează printr-un timp de înjumătățire de aproximativ 20-23 ore. Levonorgestrelul nu se excretă în formă neschimbată. Metaboliții săi sunt excretați într-un raport urină/bilă de aproximativ 1:1. Timpul de înjumătățire prin eliminare al metaboliților este de aproximativ o zi.

#### *Starea de echilibru*

După administrare zilnică, concentrațiile plasmatice de medicament cresc de aproximativ 3-4 ori, atingând starea de echilibru în timpul celei de-a doua jumătăți a ciclului de tratament. Farmacocinetica levonorgestrelului este influențată de concentrațiile de GLHS, care cresc de aproximativ 1,7 ori după administrarea orală zilnică de Microgynon. Acest efect conduce la o reducere a clearance-ului la aproximativ 0,7 ml/minut și kg la starea de echilibru.

### Etinilestradiol

#### *Absorbție*

După administrare orală, etinilestradiolul este absorbit rapid și complet. Concentrațiile plasmatice maxime de aproximativ 95 pg/ml sunt atinse în 1 - 2 ore.

În timpul absorbției și a primului pasaj hepatic, etinilestradiolul este metabolizat extensiv, rezultând o biodisponibilitate orală medie de aproximativ 45%, cu o mare variație interindividuală, de aproximativ 20 - 65%.

#### *Distribuție*

Etinilestradiolul se leagă puternic dar nespecific de albuminele plasmatice (aproximativ 98%) și induce o creștere a concentrațiilor plasmatice de GLHS. S-a raportat un volum aparent de distribuție de aproximativ 2,8 - 8,6 l/kg.

#### *Metabolizare*

Etinilestradiolul este supus conjugării presistemice atât în mucoasa intestinului subțire, cât și în ficat. Etinilestradiolul se metabolizează în principal prin hidroxilare aromatică, însă se formează o mare varietate de metaboliți hidroxilați și metilați, iar aceștia sunt prezenți ca metaboliți liberi și conjugați cu glucuronide și sulfat. S-a determinat un clearance de 2,3-7 ml/minut și kg.

### *Eliminare*

Concentrațiile plasmatice de etinilestradiol scad în două faze caracterizate prin timpi de înjumătățire de aproximativ 1 oră, respectiv 10 - 20 ore. Produsul nu se excretă nemodificat, metaboliții săi fiind excretați într-un raport urină/bilă de aproximativ 4:6. Timpul de înjumătățire prin eliminare al metaboliților este de 1 zi.

### *Starea de echilibru*

Concentrațiile plasmatice de etinilestradiol cresc ușor după administrarea orală zilnică de Microgynon. Concentrațiile plasmatice maxime sunt de aproximativ 114 pg/ml la sfârșitul unui ciclu de tratament. Conform timpului de înjumătățire plasmatică variabil al fazei terminale de distribuție și administrării zilnice, la starea de echilibru concentrațiile plasmatice de etinilestradiol vor fi atinse după aproximativ 1 săptămână.

## **5.3 Date preclinice de siguranță**

Datele preclinice, bazate pe studii convenționale de toxicitate cu doze repetate, genotoxicitate, carcinogenitate și toxicitate asupra funcției de reproducere, nu au arătat riscuri speciale la om. Totuși, trebuie avut în vedere că steroizii sexuali pot determina dezvoltarea unor țesuturi și tumori hormono-dependente.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Nucleu

Amidon de porumb  
Lactoză monohidrat  
Povidonă 25  
Stearat de magneziu  
Talc

#### Strat de drajefiere

Carbonat de calciu  
Ceară montanglicol  
Dioxid de titan (E 171)  
Glicerol 85%  
Macrogol 6000  
Oxid galben de fer (E 172)  
Povidonă 90  
Talc  
Zahăr

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

5 ani

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

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



**6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Cutie cu un blister tip calendar din folie PVC transparent/Al a 21 drajeuri

**6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Nu sunt necesare.

**7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

BAYER AG  
Kaiser-Wilhelm-Allee 1, 51373 Leverkusen  
Germania

**8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

11195/2018/01

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data ultimei reînnoiri a autorizației: noiembrie 2018

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Decembrie 2022