

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Harmonet 0,075 mg/0,020 mg drajeuri
(gestoden/etinilestradiol)

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare drajeu conține gestoden 0,075 mg și etinilestradiol 0,020 mg.

Excipienți cu efect cunoscut: fiecare drajeu conține lactoză monohidrat 37,505 mg și zahăr 19,660 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Drajeu

Drajeuri cu suprafață lucioasă, de culoare albă, disponibile într-o schemă de dozaj de 21 de zile.

Decizia de a prescrie Harmonet 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 Harmonet comparativ cu cel al altor CHC (vezi pct. 4.3 și 4.4).

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Contracepție orală

4.2 Doze și mod de administrare

Cum se administrează Harmonet

Drajeurile se vor administra zilnic, în ordinea menționată pe ambalaj, la aproximativ aceeași oră în fiecare zi. Se administrează un drajeu în fiecare zi, timp de 21 de zile consecutive, urmate de o perioadă de pauză cu durata de 7 zile. Fiecare ambalaj nou este început în ziua următoare perioadei de pauză. De obicei, în zilele 2-3 după administrarea ultimului drajeu, începe o sângerare de întrerupere care este posibil să nu se oprească înainte de începerea următorului ambalaj.

Cum se inițiază administrarea Harmonet

În cazul în care nu s-a utilizat nicio metodă contraceptivă hormonală în decursul ultimei luni

Administrarea Harmonet trebuie inițiată în ziua 1 a ciclului menstrual natural (adică în prima zi de sângerare menstruală).

Este permisă începerea utilizării Harmonet în zilele 2-7 ale ciclului menstrual (de exemplu, se începe duminică); însă în acest caz se recomandă utilizarea unei metode contraceptive suplimentare nehormonale (ca prezervative și spermicide) în timpul primelor 7 zile de utilizare a Harmonet.

Trecerea de la un alt CHC (Contraceptiv Hormonal Combinat)

Administrarea Harmonet va începe de preferință în ziua următoare administrării ultimului drajeu activ din ambalajul de CHC precedent, dar nu mai târziu decât ziua care urmează după perioada obișnuită de pauză din CHC precedent.

În cazul trecerii de la un contraceptiv care conține numai progestogen (pilulă, implant, dispozitiv intrauterin [DIU], injecție)

- Utilizarea pilulei care conține numai progestogen poate fi întreruptă în orice zi; utilizarea Harmonet trebuie să înceapă în ziua următoare.
- În cazul îndepărtării unui implant sau DIU care conțin numai progestogen, utilizarea Harmonet trebuie să înceapă în aceeași zi.
- În cazul injecției care conține numai progestogen, utilizarea Harmonet trebuie să înceapă în ziua în care este programată următoarea injecție.

În oricare dintre aceste situații, utilizatoarea va fi sfătuită să folosească o metodă contraceptivă suplimentară nehormonală în timpul primelor 7 zile de utilizare a Harmonet.

După un avort efectuat în timpul primului trimestru de sarcină

Utilizarea Harmonet poate începe imediat. Nu sunt necesare măsuri contraceptive suplimentare.

Post-partum

Deoarece perioada imediată post-partum este asociată unui risc crescut de tromboembolie, utilizarea Harmonet va începe nu mai devreme de 28 de zile post-partum în cazul femeilor care nu alăptează sau de la un avort în al doilea trimestru de sarcină. Utilizatoarea va fi sfătuită să folosească o metodă contraceptivă suplimentară nehormonală în timpul primelor 7 zile de utilizare a Harmonet. Însă, dacă a avut deja loc un contact sexual, nu se va începe administrarea Harmonet înainte de a exclude prezența unei sarcini; în caz contrar, se va aștepta primul ciclu menstrual înainte de a se începe utilizarea Harmonet. Vezi pct. 4.4 și 4.6.

Cum se procedează în cazul omiterii unuia sau mai multor drajeuri

Este posibil ca protecția contraceptivă să fie redusă în cazul în care se omite administrarea drajeurilor, în special dacă omisiunea extinde perioada de pauză.

- Dacă se omite administrarea unui drajeu, însă utilizatoarea își amintește de aceasta în următoarele 12 ore după momentul obișnuit de administrare a drajeului omis, acesta se administrează imediat. Drajeurile următoare se iau la ora obișnuită.
- Dacă se omite administrarea unui drajeu, iar utilizatoarea își amintește de aceasta cu mai mult de 12 ore întârziere, sau dacă se omit două sau mai multe drajeuri, este posibil ca protecția contraceptivă să fie redusă. Utilizatoarea trebuie să ia ultimul drajeu omis imediat ce își amintește, chiar dacă aceasta înseamnă să ia două drajeuri în aceeași zi. Drajeurile următoare se iau la ora obișnuită. În următoarele 7 zile se va utiliza o metodă contraceptivă suplimentară nehormonală. Dacă utilizatoarea ia ultimul drajeu dintr-un ambalaj înainte de încheierea perioadei de 7 zile în care a fost necesară utilizarea unei metode contraceptive suplimentare nehormonale, trebuie să înceapă un nou ambalaj imediat; în acest caz nu trebuie să existe o perioadă de pauză între ambalaje. Astfel se previne o pauză prelungită în administrarea drajeurilor, reducând astfel riscul de producere a ovulației. Este puțin probabil să apară o sângerare de întrerupere înainte de administrarea tuturor drajeurilor din ambalajul nou, însă pot apărea sângerări minime (spotting) sau sângerări intercurente în zilele în care se administrează drajeurile. Dacă sângerarea de întrerupere nu apare după terminarea tuturor drajeurilor din ambalajul nou, trebuie exclusă prezența unei sarcini înainte de a relua administrarea drajeurilor.

Recomandări în cazul apariției vărsăturilor și/sau diareei

Dacă apar vărsături sau diaree în primele 4 ore de la administrarea drajeului, este posibil ca absorbția să nu se fi făcut complet. În acest caz se recomandă utilizarea drajeurilor dintr-un ambalaj de rezervă. Vezi recomandările de la „Cum se procedează în cazul omiterii unuia sau mai multor drajeuri”.

Cum se poate amâna menstruația

Dacă femeia dorește amânarea menstruației, aceasta trebuie să continue utilizarea drajeurilor din altă cutie de Harmonet fără întrerupere. Amânarea se poate prelungi cât se dorește, cel mult până la terminarea tuturor drajeurilor din ambalajul nou. În timpul acestei amânări, pot apărea sângerarea de întrerupere sau sângerarea minimă (spotting). Administrarea regulată a Harmonet se va relua după perioada obișnuită de pauză de 7 zile.

4.3 Contraindicații

Harmonet nu trebuie utilizat de femei care manifestă oricare dintre următoarele afecțiuni:

- 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 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.

Boală arterială coronariană

- Valvulopatii cu risc trombogen;
- Tulburări de ritm cardiac cu risc trombogen;
- Cefalee cu simptome neurologice focale, precum aura;
- Hipertensiune arterială necontrolată;
- Carcinom mamar cunoscut sau suspectat sau altă neoplazie dependentă de estrogen, cunoscută sau suspectată;
- Adenom sau carcinom hepatic sau boală hepatică activă până când valorile funcțiilor hepatice nu au revenit la normal;
- Sângerări vaginale nediagnosticsate;
- Pancreatită asociată cu hipertrigliceridemie severă (în prezent sau în antecedente);
- Sarcină cunoscută sau suspectată;
- Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienți.

Administrarea Harmonet este contraindicată în asociere cu medicamentele care conțin ombitasvir/paritaprevir/ritonavir și 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 Harmonet.

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 Harmonet.

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 Harmonet, 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 Harmonet, 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.

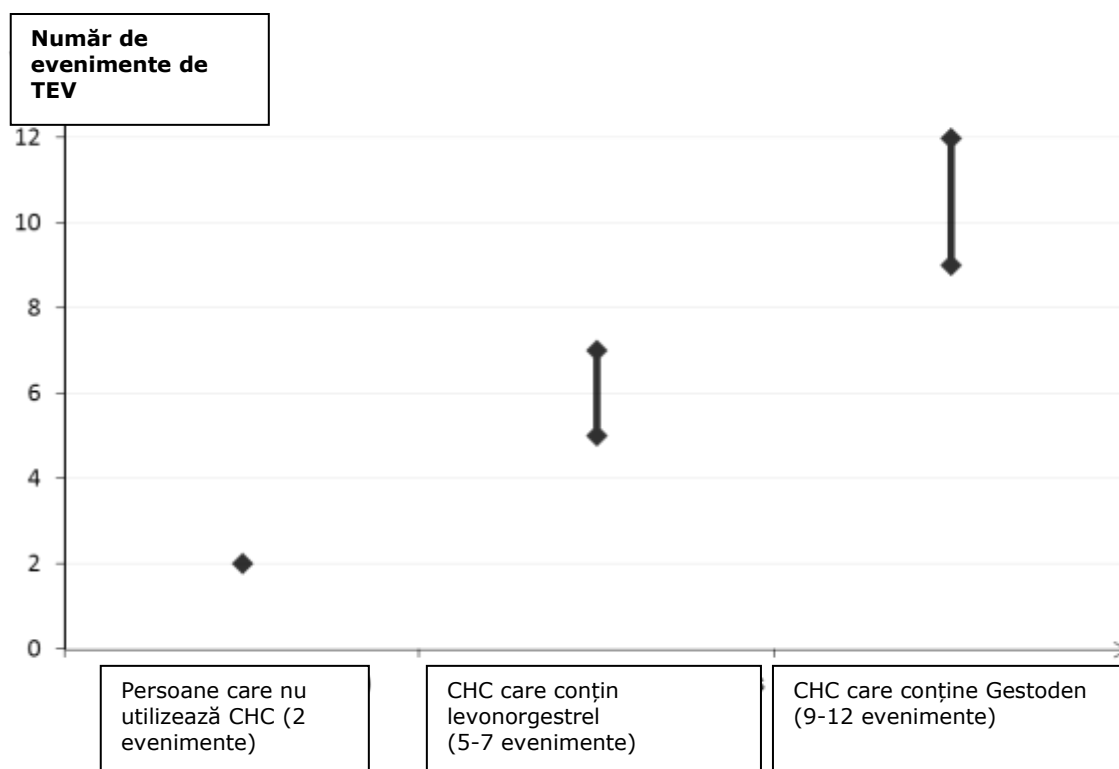
În ambele cazuri, numărul de apariții a TEV în decursul unui an este mai mic decât numărul preconizat la femei în timpul sarcinii sau în perioada post-partum.

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

¹ Aceste incidențe 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

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



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.

Nu există un consens cu privire la faptul că apariția acestor evenimente ar fi asociată cu utilizarea CHC.

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).

Harmonet 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	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 Harmonet.

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 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.

Studiile epidemiologice au arătat că în cazul utilizatoarelor de contraceptive având un conținut scăzut de estrogen (<0,05 mg etinilestradiol), incidența tromboemboliei venoase este de 20-40 de cazuri la 100000 femei/an; riscul estimat variază în funcție de concentrația progestogenului. Acesta este comparabil cu incidența de 5-10 cazuri la 100000 femei/an, înregistrată pentru neutilizatoare.

Un număr de studii epidemiologice au arătat că în cazul utilizatoarelor de CHC având în compoziție etinilestradiol (în caz particular 0,03 mg) și un progestogen precum gestodenu, riscul de apariție a evenimentelor trombotice și tromboembolice este mai ridicat decât în cazul utilizatoarelor de CHC având în compoziție mai puțin de 50 mcg etinilestradiol și progestogenul levonorgestrel. Cu toate acestea, datele obținute în cadrul altor studii nu au evidențiat acest risc crescut.

În privința CHC care conțin gestoden asociat cu 20 mcg etinilestradiol (precum Harmonet), nu există suficiente date pentru a trage concluzii privind riscul comparativ de apariție a evenimentelor trombotice și tromboembolice venoase.

În privința contraceptivelor orale combinate care conțin 30 mcg etinilestradiol asociat cu desogestrel sau gestoden, comparativ cu cele care conțin mai puțin de 50 mcg de etinilestradiol și levonorgestrel, riscul relativ general de apariție a evenimentelor trombotice și tromboembolice venoase a fost estimat între 1,5 și 2,0.

Incidența evenimentelor trombotice și tromboembolice venoase în cazul utilizării CHC având în compoziție levonorgestrel asociat cu mai puțin de 50 mcg etinilestradiol este de aproximativ 20 de cazuri la 100000 paciente/ani de utilizare.

În privința CHC care conțin 30 mcg etinilestradiol asociat cu desogestrel sau gestoden, incidența este de aproximativ 30-40 de cazuri la 100000 paciente/ani de utilizare, ceea ce înseamnă 10-20 de cazuri în plus la 100000 paciente/ani de utilizare.

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). Harmonet 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, 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.

Consult medical/examene medicale

Înainte de inițierea sau reinstituirea utilizării Harmonet, 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 Harmonet 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.

Fumatul crește riscul de reacții adverse cardiovasculare severe datorate utilizării CHC. Acest risc crește cu vârsta și cu numărul de țigarete (în studiile epidemiologice, fumatul a 15 sau mai multe țigarete pe zi a fost asociat cu un risc semnificativ crescut) și este accentuat la femeile cu vârste peste 35 de ani. Femeilor care utilizează CHC ar trebui să li se recomande ferm să nu fumeze.

Pentru alți factori de risc reprezentând contraindicații pentru utilizarea CHC, consultați pct. 4.3.

Leziuni oculare

În timpul utilizării CHC, s-au raportat cazuri de tromboză vasculară retiniană, care poate duce la pierderea parțială sau totală a vederii. În cazul apariției unor semne și simptome ca modificări ale acuității vizuale, instalarea proptozei sau diplopiei, a edemului papilar sau a leziunilor vasculare retiniene, se va întrerupe utilizarea CHC, cu evaluarea imediată a cauzei.

Tensiunea arterială

La femeile care iau CHC s-au raportat creșteri ale tensiunii arteriale.

În cazul femeilor cu hipertensiune arterială, cu antecedente de hipertensiune arterială sau cu afecțiuni asociate cu hipertensiunea (inclusiv anumite boli renale), este preferabil să se indice o altă metodă contraceptivă. Dacă se utilizează CHC în astfel de cazuri, se recomandă monitorizarea cu atenție; dacă

apare o creștere semnificativă a tensiunii arteriale, se va întrerupe utilizarea CHC.

Hipertensiunea arterială determinată de CHC este în general reversibilă după oprirea administrării CHC și nu pare să existe vreo diferență privind apariția hipertensiunii arteriale la femeile care au utilizat CHC și cele care nu le-au utilizat niciodată.

Utilizarea CHC este contraindicată la femeile cu hipertensiune arterială necontrolată. Vezi pct. 4.3.

Cancere ale organelor de reproducere

Cancer cervical

Cel mai important factor de risc pentru cancerul cervical este infecția persistentă cu virusul papiloma uman.

Unele studii sugerează că utilizarea CHC poate fi asociată unui risc crescut de neoplazii cervicale intraepiteliale sau de cancer cervical invaziv, la unele grupe de femei.

De exemplu, rezultatele unei metaanalize a 24 de studii epidemiologice au indicat faptul că riscul relativ al cancerului cervical invaziv crește odată cu creșterea duratei administrării în cazul femeilor în timpul utilizării contraceptivelor orale. Riscul relativ la femeile care au utilizat CHC pe o perioadă de 5 ani sau mai mare, comparativ cu cele care nu le-au utilizat niciodată a fost de 1,90 (95% interval de încredere 1,69-2,13). Riscul relativ a scăzut după întreruperea folosirii și nu a fost semnificativ diferit, la 10 ani, față de cel al femeilor care nu le-au utilizat niciodată.

Cu toate acestea, există în continuare controverse cu privire la gradul în care acest fenomen poate fi atribuit diferențelor de comportament sexual sau altor factori. În cazurile cu sângerări genitale anormale nediagnosticsate, sunt indicate măsuri adecvate de diagnostic.

Cancer de sân

Factorii de risc identificați pentru dezvoltarea cancerului de sân includ vârsta înaintată, antecedentele familiale, obezitatea, nuliparitatea și prima sarcina la termen la vârstă înaintată.

O metaanaliză a 54 de studii epidemiologice a raportat că există o creștere ușoară a riscului relativ (1,24) de dezvoltare a cancerului de sân diagnosticat la femeile care utilizează CHC, comparativ cu cele care nu le-au utilizat niciodată. Riscul crescut dispare treptat în decursul a 10 ani de la încetarea utilizării CHC. Aceste studii nu oferă dovezi în sprijinul cauzalității. Modelul observat pentru creșterea riscului se poate explica prin diagnosticarea timpurie a cancerului de sân la utilizatoarele de CHC (datorită unei monitorizări clinice mai regulate), efectelor biologice ale CHC, sau printr-o combinație a celor două cauze. Deoarece cancerul de sân este rar la femeile cu vârsta sub 40 de ani, numărul mare de astfel de cazuri diagnosticate în rândul utilizatoarelor curente sau recente de CHC este mic față de incidența generală a bolii. Diagnosticarea cancerului de sân la femeile care au utilizat CHC la un moment dat tinde să fie făcută în stadii mai puțin avansate clinic decât la femeile care nu le-au utilizat niciodată.

Neoplazii/Boli hepatice

În cazuri foarte rare adenoamele hepatice și în cazuri extrem de rare carcinomul hepatocelular au fost asociate cu utilizarea CHC. Riscul de apariție pare să crească odată cu durata utilizării CHC. Ruptura adenoamelor hepatice poate cauza decesul prin hemoragie intraabdominală.

Femeile cu antecedente de colestază asociată utilizării CHC și femeile care dezvoltă colestază în timpul sarcinii sunt mai predispuse la dezvoltarea colestazei în timpul utilizării CHC. Aceste paciente vor fi monitorizate cu atenție în timpul utilizării CHC, iar dacă reapare colestaza, utilizarea CHC va fi întreruptă.

În timpul utilizării CHC, s-au raportat cazuri de lezare hepatocelulară. Întreruperea utilizării medicamentului în cazul identificării precoce a lezării hepatocelulare datorată medicamentului poate reduce severitatea hepatotoxicității. În cazul diagnosticului de lezare hepatocelulară, pacientele ar trebui să întrerupă administrarea CHC, să utilizeze o formă de contracepție nehormonală și să se adreseze medicului.

Tulburările acute sau cronice ale funcției hepatice pot necesita întreruperea utilizării CHC până la

revenirea la normal a funcției hepatice.

Migrenă/Cefalee

Apariția sau agravarea migrenei sau dezvoltarea unui nou pattern de cefalee, care este recurentă, persistentă sau severă, necesită întreruperea administrării CHC și evaluarea cauzei.

Femeile care suferă de migrenă (în special migrenă cu aură) și care iau CHC pot prezenta un risc crescut de accident vascular cerebral. Vezi pct. 4.3.

Tulburări ale sistemului imunitar

Angioedem

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

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

Precauții

Efectele asupra metabolizării glucidelor și lipidelor

În timpul utilizării CHC, au fost raportate cazuri de intoleranță la glucoză. Femeile cu toleranță redusă la glucoză sau cu diabet zaharat care utilizează CHC trebuie monitorizate cu atenție. Vezi pct. 4.3.

Un procent scăzut de femei dezvoltă modificări ale profilului lipidic în timpul utilizării CHC. La femeile cu dislipidemie necontrolată, trebuie luată în considerare utilizarea metodelor contraceptive non-hormonale. Hipertrigliceridemia persistentă poate apărea la un mic procent dintre utilizatoarele de CHC. Creșterea concentrației plasmatice a trigliceridelor la utilizatoarele de CHC poate conduce la pancreatită și alte complicații.

Estrogenii cresc concentrația serică a lipoproteinelor de înaltă densitate (HDL colesterol), în timp ce o reducere a HDL colesterol a fost raportată ca urmare a utilizării multora dintre progestogeni. Unii progestogeni pot crește nivelul lipoproteinelor de joasă densitate (LDL) și pot face controlul hiperlipidemiilor mai dificil. Efectul net al unui CHC depinde de echilibrul atins între dozele de estrogen și progestogen și de natura și cantitatea absolută de progestogeni utilizați în contraceptiv. În alegerea unui CHC, se va lua în considerare cantitatea ambilor hormoni din compoziție.

Femeile aflate sub tratament pentru hiperlipidemie vor fi monitorizate atent în cazul în care aleg să utilizeze CHC.

Sângerări genitale

Este posibil ca la unele femei să nu apară sângerarea de întrerupere în perioada de pauză. Dacă înaintea primei sângerări de întrerupere care nu se produce nu s-au respectat indicațiile de administrare sau dacă în condițiile unei administrări corecte nu se produc două sângerări de întrerupere consecutive, ar trebui întreruptă administrarea drajeurilor și folosită o metodă contraceptivă suplimentară nehormonală, până la excluderea prezenței unei sarcini.

La pacientele care iau CHC pot apărea sângerări intercurrente sau sângerări minime (spotting), în special în primele trei luni de utilizare. În cazurile în care acestea persistă sau se repetă, ar trebui luate în considerare cauze nehormonale și lua măsuri adecvate de diagnostic, pentru a exclude o sarcină, infecție, malignitate sau alte afecțiuni. Dacă este exclusă patologia, continuarea utilizării CHC sau alegerea unei alte formulări ar putea rezolva această problemă.

Unele femei pot prezenta amenoree post-pilulă (posibil cu anovulație) sau oligomenoree, în special la cele la care aceste tulburări au existat și în antecedente.

Depresie

Femeile cu istoric de depresie, care utilizează CHC, ar trebui monitorizate cu atenție, iar în cazul reapariției depresiei severe ar trebui întreruptă utilizarea medicamentului. Pacientele la care apare

depresia severă în timpul utilizării CHC ar trebui să oprească utilizarea medicamentului și să folosească o metodă contraceptivă alternativă în încercarea de a determina dacă simptomatologia se datorează medicamentului.

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.

Altele

Pacientele vor fi atenționate că acest medicament nu conferă protecție împotriva infectării cu HIV (SIDA) sau a altor boli cu transmitere sexuală.

Diareea și/sau vărsăturile pot reduce absorbția hormonilor, ceea ce determină concentrații serice scăzute ale medicamentului. Vezi pct. 4.2 și 4.5.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea CHC au fost stabilite pentru femeile de vârstă fertilă. Utilizarea acestor medicamente nu este indicată înainte apariției menarhei.

Utilizarea de către vârstnici

Utilizarea CHC nu este indicată la femeile aflate în postmenopauză.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiunile dintre etinilestradiol și alte substanțe pot determina concentrații serice scăzute sau respectiv crescute ale etinilestradiolului.

Concentrațiile serice scăzute ale etinilestradiolului pot determina creșterea incidenței sângerărilor intercurente, neregularități ale ciclului menstrual și pot reduce eficacitatea CHC.

În timpul utilizării simultane a medicamentelor care conțin etinilestradiol cu substanțe care pot scădea concentrația plasmatică a etinilestradiolului, se recomandă utilizarea unei metode contraceptive suplimentare ne hormonale (ca prezervative și spermicide) în paralel cu utilizarea regulată a Harmonet. Dacă utilizarea acestor substanțe este îndelungată, nu se recomandă utilizarea CHC ca metodă contraceptivă primară.

După întreruperea utilizării substanțelor care pot determina concentrații scăzute ale etinilestradiolului, se recomandă utilizarea unei metode contraceptive suplimentare ne hormonale, timp de cel puțin 7 zile. De asemenea, se recomandă utilizarea unei metode contraceptive suplimentare ne hormonale în cazul administrării de substanțe care pot induce sinteza enzimelor microzomale hepatice având ca rezultat determinarea de concentrații serice scăzute ale etinilestradiolului. Uneori poate dura câteva săptămâni până la revenirea la normal a nivelului enzimelor, în funcție de doza și de perioada de administrare, ca și de rata de eliminare a substanței care a generat acest proces.

Exemple de substanțe care pot determina concentrații serice scăzute ale etinilestradiolului:

- orice substanță care scade durata tranzitului gastrointestinal și implicit absorbția etinilestradiolului;
- substanțe care induc sinteza enzimelor microzomale hepatice, ca rifampicină, rifabutină, barbiturice, primidonă, fenilbutazonă, fenitoină, dexametazonă, griseofulvină, topiramate, unii inhibitori ai proteazelor, modafinil;
- *Hypericum perforatum* (sunătoare) și ritonavir* (posibil prin inducția sintezei enzimelor microzomale hepatice).

Exemple de substanțe care pot determina concentrații serice crescute ale etinilestradiolului:

- Atorvastatină;
- inhibitorii competitivi ai sulfatării la nivelul peretelui gastrointestinal, ca acid ascorbic (vitamina C) și paracetamol (acetaminofen);
- substanțe care inhibă izoenzima 3A4 a citocromului P450, ca indinavir, fluconazol și

troleandomicină*.

Troleandomicina poate crește riscul de coleastăz intrahepatică în timpul administrării concomitente de CHC.

Etinilestradiolul poate interacționa cu metabolizarea altor medicamente prin inhibarea sintezei enzimelor microzomale hepatice sau prin inducerea proceselor de conjugare hepatică, în special a glucuronidării. Astfel, concentrațiile plasmatice și tisulare pot fi crescute (de exemplu în cazul utilizării de ciclosporină, teofilină, corticosteroizi) sau scăzute (de exemplu lamotrigină).

La pacientele tratate cu flunarizină s-a raportat faptul că utilizarea de contraceptive orale determină creșterea riscului de galactoree.

Pentru a identifica posibilele interacțiuni ar trebui consultate prospectele medicamentelor utilizate concomitent.

*Deși ritonavirul este un inhibitor al enzimei 3A4 a citocromului P450, s-a demonstrat că tratamentul cu ritonavir scade concentrațiile serice ale etinilestradiolului. Vezi mai sus.

Interferența cu rezultatele testelor de laborator și alte teste diagnostice

Utilizarea CHC poate determina anumite modificări fiziologice care se pot reflecta în rezultatele unor teste de laborator, care includ:

- parametrii biochimici ai funcției hepatice (inclusiv o scădere a nivelurilor bilirubinei și fosfatazei alcaline), ai funcției tiroidiene (T3 total și T4 total, datorită creșterii TBG, scăderea captării mediate de rășini a T3 libere), ai funcției glandelor suprarenale (creșterea nivelului plasmatic al cortizolului, creșterea nivelului globulinei de legare a cortizolului, scăderea dehidroepiandrosteronului sulfat (DHEAS)) și ai funcției renale (creșterea nivelului plasmatic al creatininei și a clearance-ului creatininei);
- nivelurile plasmatice ale proteinelor purtătoare, precum globulina care leagă corticosteroizii și ale fracțiunilor lipidice/lipoproteice;
- parametrii metabolizării carbohidraților;
- parametrii coagulării și fibrinolizei;
- scăderea nivelurilor serice de foliați.

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).

Drept urmare, femeile care utilizează Harmonet trebuie să utilizeze altă metodă contraceptivă (de exemplu, contracepție exclusiv pe bază de progestogen sau metode non-hormonale) înainte de a începe tratamentul cu aceste regimuri terapeutice combinate. Administrarea Harmonet poate fi reluată la 2 săptămâni după încheierea tratamentului cu aceste regimuri terapeutice combinate.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

În cazul apariției unei sarcini în timpul tratamentului cu un CHC, utilizarea ar trebui întreruptă. Nu există dovezi concludente că estrogenul și progestogenul din componența CHC vor afecta dezvoltarea fătului în cazurile în care concepția se produce în mod accidental în timpul utilizării CHC. Vezi pct. 4.3.

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

Alăptarea

În laptele matern s-au identificat concentrații reduse de steroizi contraceptivi și/sau metaboliți ai acestora și s-au raportat un număr de reacții adverse la sugari, inclusiv icter și mărirea în volum a sânilor. CHC pot afecta lactația prin faptul că pot reduce cantitatea și schimba compoziția laptelui matern.

În general, nu se recomandă utilizarea CHC până la ablactarea completă.

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

Nu au fost raportate efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse sunt prezentate în tabel în funcție de categoriile de frecvență:

Foarte frecvente:	$\geq 1/10$
Frecvente:	$\geq 1/100$ și $< 1/10$
Mai puțin frecvente:	$\geq 1/1000$ și $< 1/100$
Rare:	$\geq 1/10000$ și $< 1/1000$
Foarte rare:	$< 1/10000$

Cu frecvență necunoscută: nu se poate estima pe baza datelor disponibile

Utilizarea CHC a fost asociată cu un risc crescut de:

- Evenimente trombotice și tromboembolice arteriale și venoase incluzând infarct miocardic, accident vascular cerebral, accident ischemic tranzitoriu, tromboză venoasă și embolie pulmonară;
- Neoplazii cervicale intraepiteliale și cancer cervical;
- Diagnostic de cancer de sân;
- Tumori hepatice benigne (ca hiperplazie nodulară focală, adenom hepatic).

Clasificarea pe aparate, organe și sisteme

Reacție adversă

Infecții și infestări

Frecvente

Vaginită, inclusiv candidoză vaginală

Neoplasme benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)

Foarte rare

Carcinom hepatocelular

Tulburări ale sistemului imunitar

Rare

Reacții anafilactice/anafilactoide, inclusiv cazuri foarte rare de urticarie, angioedem și reacții severe însoțite de simptome respiratorii și circulatorii

Foarte rare

Exacerbarea lupusului eritematos sistemic

Cu frecvență necunoscută

Exacerbarea simptomelor de angioedem ereditar și dobândit

Tulburări metabolice și de nutriție

Mai puțin frecvente

Modificări ale apetitului (creștere sau scădere)

Rare

Intoleranța la glucoză

Foarte rare

Exacerbarea porfiriei

Tulburări psihice

Frecvente

Modificări ale dispoziției, inclusiv depresie; modificări ale libidoului

Clasificarea pe aparate, organe și sisteme**Reacție adversă****Tulburări ale sistemului nervos**

Foarte frecvente

Frecvente

Foarte rare

Cefalee, inclusiv migrene

Nervozitate; amețeli

Exacerbarea coreei

Tulburări oculare

Rare

Foarte rare

Intoleranță la lentilele de contact

Nevrită optică*, tromboză vasculară retiniană

Tulburări vasculare

Rare

Foarte rare

Tromboembolism venos, tromboembolism arterial

Agravarea varicelor

Tulburări gastro-intestinale

Frecvente

Mai puțin frecvente

Foarte rare

Cu frecvență necunoscută

Greață; vărsături; durere abdominală

Crampe abdominale; flatulență

Pancreatită; colită ischemică

Boală inflamatorie intestinală (boală Crohn, colită ulcerativă)

Tulburări hepatobiliare

Rare

Foarte rare

Cu frecvență necunoscută

Icter colestatic

Afecțiuni ale vezicii biliare, inclusiv calculi biliari**

Lezare hepatocelulară (ca hepatită, anomalii ale funcției hepatice)

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Frecvente

Mai puțin frecvente

Rare

Foarte rare

Acnee

Eruptions cutanate tranzitorii; cloasmă (melasmă) care poate fi persistentă; hirsutism; alopecie

Eritem nodos

Eritem polimorf

Tulburări renale și ale căilor urinare

Foarte rare

Sindrom hemolitic uremic

Tulburări ale aparatului genital și sânului

Foarte frecvente

Frecvente

Sângerări intercurente/spotting (sângerări minime)

Dureri la nivelul sânilor, tensiune, creștere în volum, secreții; dismenoree; modificări ale fluxului menstrual; modificări ale ectropionului cervical și secreției cervicale; amenoree

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Frecvente

Retenție de lichide/edem

Investigații diagnostice

Frecvente

Mai puțin frecvente

Modificări în greutate (creștere sau scădere)

Creșterea tensiunii arteriale, modificări ale nivelurilor serice ale lipidelor, inclusiv

Rare

hipertrigliceridemie
Scăderea valorilor serice ale folaților***

*Nevrita optică poate conduce la pierderea parțială sau totală a vederii.

**CHC pot agrava o afecțiune preexistentă a vezicii biliare și pot accelera apariția acestei afecțiuni la femei asimptomatice până la momentul respectiv.

***Terapia cu CHC poate scădea nivelurile serice ale folaților. Acest lucru poate avea semnificație clinică în cazul femeilor care rămân însărcinate la scurt timp de la întreruperea CHC.

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

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

Bucuresti 011478 - RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Simptomele supradozajului cu contraceptive orale la adulți și copii pot include greață, vărsături, tensiune la nivelul sânilor, amețeli, durere abdominală, somnolență/oboseală; în cazul femeilor pot apărea sângerări intercurrente. Nu există un antidot specific, iar tratamentul supradozajului, dacă este cazul, va fi 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: G03AA10.

Mecanism de acțiune

CHC blochează secreția de gonadotropine într-un mod care inhibă ovulația, astfel ducând la contracepție.

Dacă sunt administrate regulat și corect, rata probabilă de eșec a CHC este de 0,1% pe an; însă rata de eșec în timpul utilizării standard este de 5% pe an pentru toate tipurile de contraceptive orale.

Eficacitatea majorității metodelor contraceptive depinde de responsabilitatea cu care sunt utilizate.

Eșecul metodei este mai probabil în cazul în care se omite administrarea drajeurilor.

Următoarele beneficii necontraceptive pentru sănătate, asociate utilizării CHC, sunt susținute de studii epidemiologice în care s-au utilizat pe scară largă formulări CHC conținând doze mai mari de 35 micrograme etinilestradiol sau 50 micrograme mestranol.

Efecte asupra ciclului menstrual:

- creșterea regularității ciclului menstrual;
- scăderea pierderilor de sânge și scăderea incidenței anemiei feriprive;
- scăderea incidenței dismenoreei.

Efecte asociate cu inhibarea ovulației:

- scăderea incidenței chisturilor ovariene funcționale;
- scăderea incidenței sarcinilor ectopice.

Alte beneficii necontraceptive pentru sănătate:

- scăderea incidenței fibroadenomelor și bolii fibrochistice a sânului;
- scăderea incidenței bolii inflamatorii pelvine acute;
- scăderea incidenței cancerului de endometru;
- scăderea incidenței cancerului ovarian;
- scăderea severității acneei.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Gestoden

Absorbție:

Gestodenul este absorbit rapid și complet la nivelul aparatului digestiv. Biodisponibilitatea este de aproximativ 99%. Concentrațiile serice maxime sunt atinse la aproximativ 1 oră de la administrare.

Distribuție:

Gestodenul se leagă în principal (50-70%) de globulina de legare a hormonului sexual (GLHS) și într-o proporție mai mică de albumină. Gestodenul este prezent ca steroid liber doar în proporție de 1-2% din concentrația serică totală. Etinilestradiolul induce creșterea nivelului GLHS, determinând o creștere a fracțiunii legate de GLHS și o scădere a fracțiunii legate de albumină. Concentrațiile de echilibru sunt atinse în timpul celei de a doua jumătăți a ciclului de tratament, în timp ce nivelurile serice de medicament cresc de aproximativ trei până la cinci ori.

Metabolizare:

Gestodenul este metabolizat complet prin reducerea grupei 3-ceto și a legăturii duble Δ -4, ca și printr-un număr de etape de hidroxilare. În administrarea în asociere cu etinilestradiolul, nu există dovezi că prezența gestodenului ar avea efecte semnificative asupra cineticii etinilestradiolului.

Eliminare:

Nivelurile serice ale gestodenului scad în două faze. În urma administrării repetate, timpul terminal de înjumătățire plasmatică al gestodenului este de aproximativ 20-28 de ore. Metaboliții se excretă într-un procent mai mare în urină decât în fecale.

Etinilestradiol

Absorbție:

Etinilestradiolul este absorbit rapid și complet la nivelul aparatului digestiv. Biodisponibilitatea este de aproximativ 40-60%. Concentrațiile serice maxime sunt atinse la aproximativ 1-2 ore de la administrare.

Distribuție:

Etinilestradiolul se leagă într-un grad ridicat de albumina serică (aproximativ 98%) și determină creșterea concentrațiilor serice de GLHS. Concentrațiile de echilibru sunt atinse în timpul celei de a doua jumătăți a ciclului de tratament, în timp ce nivelurile serice de medicament cresc cu aproximativ 25-50% față de doza unică.

Metabolizare:

Etinilestradiolul este supus conjugării presistemice (mucoasa intestinului subțire, ficat) și circulației enterohepatice. Reacția principală de oxidare este 2-hidroxilarea prin intermediul enzimelor citocromului P450. Se formează o mare varietate de metaboliți hidroxilați și metilați, prezenți ca metaboliți liberi sau în forme conjugate cu acid glucuronic și sulfuric.

Eliminare:

Nivelurile serice ale etinilestradiolului scad în două faze. Timpul terminal de înjumătățire plasmatică al etinilestradiolului este de aproximativ 16-18 ore. Metaboliții în forme conjugate cu acid glucuronic și sulfuric se excretă într-un procent mai mare în fecale decât în urină.

5.3 Date preclinice de siguranță

Studiile de toxicitate la animale pentru estimarea riscului la om s-au efectuat pentru ambele componente ale medicamentului, etinilestradiol și gestoden, și pentru asocierea acestora.

În timpul studiilor privind toleranța sistemică după administrări repetate, nu s-au observat efecte care să indice un risc neanticipat la om.

Studiile privind toxicitatea acută nu au indicat un risc de reacții adverse acute în cazul administrării accidentale a unei doze mai mari decât doza contraceptivă zilnică.

Studiile privind toxicitatea în urma administrărilor repetate pe termen lung efectuate pentru evaluarea unei posibile activități tumorigene nu au indicat un potențial tumorigen în cazul administrării terapeutice a medicamentului la om. Cu toate acestea, trebuie luat în considerare faptul că hormonii steroizi sexuali pot determina dezvoltarea unor țesuturi și tumori hormono-dependente.

Studiile privind embriotoxicitatea și teratogenitatea etinilestradiolului și evaluarea efectelor combinației asupra fertilității la animale, a dezvoltării fătului, lactației și funcției de reproducere a descendenților nu au indicat un risc de reacții adverse la om dacă produsul se administrează conform recomandărilor. În cazul administrării accidentale a produsului după apariția unei sarcini, este indicată întreruperea imediată a tratamentului.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu:

Lactoză monohidrat
Amidon de porumb
Povidonă K-25
Stearat de magneziu

Strat de drajefiere:

Zahăr granular
Macrogol 6000
Carbonat de calciu ușor
Talc
Povidonă K- 90
Ceară montanglicol

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C.

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 1 blister din PVC/Al, introdus în plic din aluminiu conținând desicant silicagel, cu 21 drajeuri.

Cutie cu 3 blistere din PVC/Al, introduse în plicuri din aluminiu conținând desicant silicagel, a câte 21 drajeuri.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

PFIZER EUROPE MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles, Belgia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

3697/2011/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Reînnoirea autorizației – septembrie 2011

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Decembrie 2022

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