

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

RIGEVIDON 21+7, 0,030 mg/0,150 mg, drajeuri

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

21 drajeuri albe: etinilestradiol 0,030 mg și levonorgestrel 0,150 mg în fiecare drajeu.

Excipienți cu efect cunoscut: lactoză monohidrat 33 mg și zahăr 22,459 mg per drajeu.

7 drajeuri placebo maro: drajeurile nu conțin substanțe active.

Excipienți cu efect cunoscut: lactoză monohidrat 24,55 mg și zahăr 38,295 mg per drajeu.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Drajeuri

Drajeuri albe: drajeuri circulare, biconvexe, de culoare albă, cu diametrul de 6 mm.

Drajeuri maro: drajeuri circulare, biconvexe, de culoare maro, lucioase, cu diametrul de aproximativ 6,8 mm.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Contracepție orală.

Decizia de a prescrie Rigevidon 21+7 trebuie să ia în considerare factorii de risc actuali ai fiecărei femei, în special factorii de risc de tromboembolism venos (TEV) și gradul de risc de apariție a TEV în cazul administrării Rigevidon 21+7 comparativ cu cel al altor contraceptive hormonale combinate (CHC), (vezi pct. 4.3 și 4.4).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Trebuie administrat câte un drajeu zilnic, timp de 28 de zile consecutive. Fiecare blister următor este început în ziua de după ultimul drajeu din blisterul anterior. De obicei, la 2-3 zile după administrarea ultimului drajeu activ, începe o sângerare de întrerupere și este posibil ca aceasta să nu se termine înainte de începerea următorului blister.

Cum se inițiază administrarea Rigevidon 21+7

Nu s-au utilizat anterior contraceptive hormonale în ultima lună

Utilizarea drajeurilor trebuie începută în ziua 1 a ciclului menstrual fiziologic (adică prima zi a sângerării ei menstruale).

Trecerea de la alte contraceptive hormonale combinate (contraceptive orale combinate (COC), inel vaginal sau platură transdermic)

Femeia trebuie să înceapă utilizarea Rigevidon 21+7 în prima zi după administrarea ultimului comprimat activ al contraceptivului utilizat anterior, sau cel mai târziu în prima zi după perioada obișnuită de întrerupere a administrării comprimatelor.

În cazul în care a fost utilizat un inel vaginal sau platură transdermic, femeia trebuie să își administreze primul drajeu în ziua înlăturării acestora, sau cel mai târziu atunci când trebuia efectuată următoarea aplicare a noului platură sau inel.

Trecerea de la o metodă bazată numai pe progestogen (comprimate numai cu progestogen sau minipilule, injecție, implant sau de la un sistem intrauterin care eliberează progestogen (SIU))

Trecerea de la minipilulă poate fi făcută în orice moment al ciclului menstrual, iar administrarea Rigevidon 21+7 trebuie inițiată în prima zi după întrerupere.

Trecerea de la un implant sau SIU trebuie făcută în ziua îndepărtării acestuia, iar de la un contraceptiv injectabil în ziua în care ar fi trebuit făcută următoarea injecție. În toate aceste cazuri, se recomandă utilizarea unei metode contraceptive suplimentare, în primele 7 zile de administrare a drajeurilor.

După avort în primul trimestru

Femeia poate începe să utilizeze imediat drajeurile. În acest caz, nu este necesară luarea de precauții contraceptive suplimentare.

După naștere sau avort în al doilea trimestru

Femeia trebuie sfătuită să înceapă în ziua 21-28 după naștere la femeile care nu alăptează sau după avort în trimestrul al doilea, deoarece există un risc crescut de apariție a unor tulburări tromboembolice în perioada postpartum. Dacă începe mai târziu, ea trebuie sfătuită să utilizeze concomitent o metodă contraceptivă, în primele 7 zile de administrare a drajeurilor. Cu toate acestea, dacă a avut deja un contact sexual, trebuie exclusă posibilitatea unei sarcini, înaintea inițierii drajeurilor, sau trebuie să aștepte până la prima sângerare menstruală.

În cazul alăptării

Vezi pct. 4.6.

Drajeuri omise

Dacă femeia a omis administrarea de **drajeuri placebo**, eficacitatea contraceptivă nu este redusă.

Dacă femeia a omis **administrarea de drajeuri active pentru mai puțin de 12 ore**, protecția contraceptivă nu este redusă. Femeia trebuie să utilizeze drajeul imediat ce își aduce aminte, iar restul drajeurilor trebuie luate conform orarului obișnuit.

Dacă întârzierea administrării depășește 12 ore, protecția contraceptivă poate fi diminuată. Există două reguli care trebuie urmate în cazul drajeurilor active uitate:

1. Comprimatele nu trebuie amânate niciodată mai mult de 7 zile.
2. Este necesară o perioadă de 7 zile de administrare neîntreruptă a medicamentului pentru a obține inhibarea adecvată a axului hipotalamo-hipofizo-ovarian.

De aceea, următoarele recomandări pot fi utilizate în practică:

Săptămâna 1

Femeia trebuie să ia ultimul drajeu omis imediat ce își aduce aminte, chiar dacă aceasta înseamnă să ia 2 drajeuri în același timp. După aceea, continuă să ia drajeurile conform orarului obișnuit. Pentru următoarele 7 zile, trebuie utilizată concomitent o metodă contraceptivă, de exemplu prezervativ. Dacă în cele 7 zile anterioare a avut loc un contact sexual, trebuie luată în considerare posibilitatea sarcinii. Riscul apariției sarcinii este cu atât mai mare cu cât au fost omise mai multe drajeuri și cu cât omiterea administrării drajeurilor a fost mai aproape de perioada în care se utilizează drajeuri placebo.

Săptămâna 2

Femeia trebuie să ia ultimul drajeu omis imediat ce își aduce aminte, chiar dacă aceasta înseamnă să ia 2 drajeuri în același timp. După aceea, continuă să utilizeze drajeurile conform orarului obișnuit. Nu mai este necesară luarea de măsuri contraceptive suplimentare, dacă în cele 7 zile ce au precedat drajeul omis administrarea a fost efectuată corect. Cu toate acestea, dacă nu s-a întâmplat așa sau dacă a fost omis mai mult de un drajeu, femeia trebuie sfătuită să utilizeze suplimentar o metodă contraceptivă de tip barieră (cum este prezervativul) timp de 7 zile.

Săptămâna 3

Riscul de eșec al contracepției este major datorită perioadei următoare, în care se administrează drajeuri placebo. Protecția contraceptivă redusă poate fi totuși prevenită prin ajustarea administrării drajeurilor. De aceea, urmând una dintre cele două alternative, nu este necesară utilizarea altor măsuri de contracepție suplimentare, în condițiile în care, în cele 7 zile anterioare drajeului omis, toate drajeurile au fost administrate corect. Dacă nu a fost așa, femeia trebuie sfătuită să folosească prima dintre cele două alternative. Suplimentar, pentru următoarele 7 zile trebuie utilizată concomitent o metodă contraceptivă de tip barieră (de exemplu prezervativ).

1. Femeia trebuie să utilizeze ultimul drajeu omis imediat ce își aduce aminte, chiar dacă aceasta înseamnă să utilizeze două drajeuri în același timp. După aceea, continuă să utilizeze drajeurile conform orarului obișnuit. Trebuie să înceapă să utilizeze drajeurile din următorul blister imediat după ce a luat ultimul drajeu activ din blisterul actual, adică fără perioada în care se administrează drajeuri placebo. Este improbabilă apariția sângerării de întrerupere până la terminarea celui de al doilea blister, dar pot apărea mici pete sau sângerări neregulate în zilele în care se iau drajeurile.
2. De asemenea, femeia poate fi sfătuită să întrerupă administrarea drajeurilor albe din blisterul actual. În acest caz, trebuie să utilizeze drajeuri placebo o perioadă de până la 7 zile, incluzând zilele în care a uitat să utilizeze drajeurile active (albe) și apoi să continue cu următorul blister.

Dacă femeia a uitat să utilizeze drajeurile și nu prezintă sângerări de întrerupere în prima perioadă în care în mod normal se utilizau drajeuri placebo, trebuie luată în considerare posibilitatea unei sarcini.

Recomandări în cazul tulburărilor gastro-intestinale

În cazul simptomelor gastro-intestinale severe (de exemplu vărsături sau diaree), absorbția substanțelor active poate să nu fie completă și trebuie luate măsuri contraceptive suplimentare.

Dacă vărsăturile sau diareea severă apar în interval de 3-4 ore după administrarea unui drajeu, trebuie administrat cât mai curând posibil un drajeu nou, de înlocuire. Dacă este posibil, noul drajeu trebuie administrat, în interval de 12 ore față de ora obișnuită de administrare.

Dacă au trecut mai mult de 12 ore, trebuie urmate aceleași recomandări ca în cazul drajeurilor omise (vezi pct. 4.2).

Dacă femeia nu dorește să modifice schema obișnuită de utilizare a drajeurilor, trebuie să utilizeze drajeurile suplimentare dintr-un alt blister.

Cum se poate întârzia sau modifica apariția unei sângerări de întrerupere

Pentru a întârzia apariția unei sângerări de întrerupere, femeia trebuie să continue să utilizeze cu următorul blister de Rigevidon 21+7, după ce a utilizat ultimul drajeu alb activ din blisterul precedent, fără perioada în care, în mod obișnuit, se administrau drajeuri placebo. Această prelungire poate fi făcută cât de mult se dorește, până la terminarea celui de-al doilea blister. În timpul perioadei de prelungire, femeia poate avea sângerări intermenstruale sau pătare. Utilizarea normală a Rigevidon 21+7 revine la orarul obișnuit după perioada de 7 zile în care se administrează drajeuri placebo.

Pentru a schimba ziua în care apar sângerările de întrerupere în altă zi a săptămânii, femeia poate fi sfătuită să reducă următorul interval în care utilizează drajeuri placebo, cu câte zile dorește. Cu cât intervalul este mai mic, cu atât este mai mare riscul să nu apară sângerări de întrerupere și să apară sângerări intermenstruale sau pătare pe perioada administrării celui de-al doilea blister (la fel ca în cazul întârzierii unei sângerări menstruale). Este important de subliniat că perioada în care se utilizează drajeuri placebo nu trebuie prelungită.

Mod de administrare

Administrare orală.

Drajeurile trebuie administrate pe cale orală, în ordinea indicată pe blister, aproximativ la aceeași oră zilnic, cu puțin lichid, dacă este necesar. Drajeurile trebuie înghițite întregi.

4.3 Contraindicații

Contraceptivele hormonale combinate (CHC) nu trebuie utilizate în următoarele condiții. În cazul apariției uneia dintre următoarele afecțiuni pentru prima dată pe perioada administrării unui contraceptiv oral combinat, utilizarea contraceptivelor orale 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 proteină C, deficitul de proteină S
 - Intervenție chirurgicală majoră cu imobilizare prelungită (vezi pct. 4.4)
 - Risc crescut de tromboembolism venos din cauza prezenței de factori de risc multipli (vezi pct. 4.4);
- Prezența sau riscul de tromboembolism arterial (TEA);
 - Tromboembolismul arterial – tromboembolism arterial prezent, antecedente de tromboembolism arterial (de exemplu, infarct miocardic) sau o afecțiune prodromală (de exemplu, angină pectorală);
 - Boală cerebrovasculară – accident vascular cerebral prezent, antecedente de accident vascular cerebral sau o afecțiune prodromală (de exemplu, atac ischemic tranzitor (AIT))
 - Predispoziție cunoscută, ereditară sau dobândită, pentru tromboembolism arterial, cum sunt hiperhomocisteinemia sau anticorpii antifosfolipidici (anticorpi anticardiolipinici, anticoagulant lupic);
 - Antecedente de migrenă cu simptome neurologice focale;
 - Risc crescut de tromboembolism arterial din cauza prezenței de factori de risc multipli (vezi pct. 4.4) sau a prezenței unui factor de risc grav, cum ar fi:
 - diabetul zaharat cu simptome vasculare
 - hipertensiunea arterială severă
 - dislipoproteinemie severă;
- Pancreatită în prezent sau în antecedente, dacă este asociată cu hipertrigliceridemie severă;
- Prezență sau antecedente de boală hepatică severă atât timp cât parametrii funcției hepatice nu au revenit la normal;
- Prezență sau antecedente de tumori hepatice (benigne sau maligne);
- Tumori maligne dependente de hormonii sexuali cunoscute sau suspectate (de exemplu la nivelul organelor genitale sau al sânilor);
- Sângerare vaginală de etiologie necunoscută;
- eHipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1;
- Rigevidon 21+7 este contraindicat în asociere cu sunătoarea (*Hypericum Perforatum*), (vezi pct. 4.5).

Este contraindicată administrarea Rigevidon 21+7 concomitent cu medicamente care conțin ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, dasabuvir, glecaprevir/pibrentasvir și sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (vezi pct. 4.4 și 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Atenționări

Dacă vreuna dintre afecțiunile/factorii de risc menționați mai jos este prezent, trebuie evaluat raportul risc/beneficiu al utilizării COC la fiecare femeie în parte și discutate înainte ca aceasta să se hotărască să înceapă administrarea drajeurilor. În eventualitatea unei agravări, intensificări sau a primei apariții a

oricăreia dintre aceste afecțiuni sau factori de risc, femeia trebuie să-și anunțe medicul. Medicul trebuie să decidă dacă administrarea COC trebuie întreruptă.

Tulburări circulatorii

Riscul de tromboembolism venos (TEV)

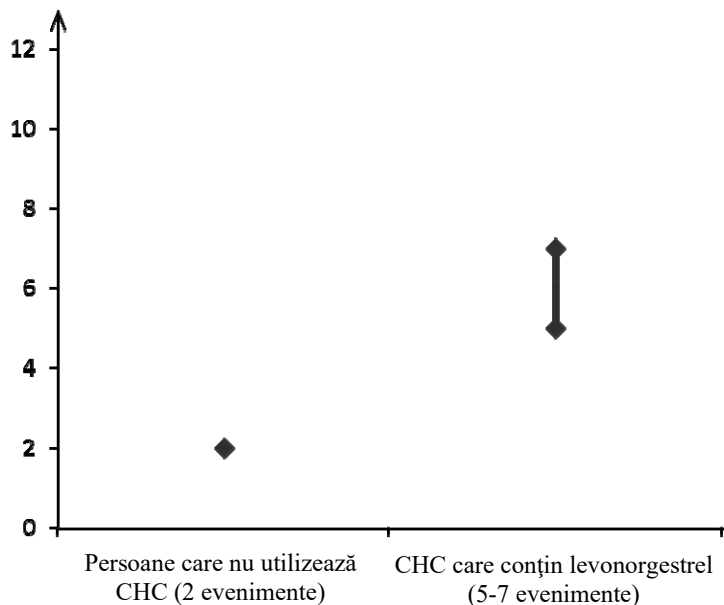
Utilizarea oricărui contraceptiv hormonal combinat (CHC) determină creșterea riscului de tromboembolism venos (TEV), (cum sunt tromboza venoasă profundă și embolismul pulmonar) comparativ cu situațiile în care nu se administrează niciun astfel de contraceptiv. **Medicamentele care conțin levonorgestrel, norgestimat sau noretisteron sunt asociate cu cel mai scăzut risc de TEV. Decizia de a utiliza Rigevidon 21+7 trebuie luată numai după o discuție purtată cu femeia respectivă, pentru a se asigura că aceasta înțelege riscul de TEV asociat cu utilizarea Rigevidon 21+7, 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 că din 10000 femei care utilizează un CHC care conține levonorgestrel, la aproximativ 6¹ va apărea TEV în decurs de un an.

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

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

Număr de evenimente TEV



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

Factori de risc de TEV

¹ Punctul de mijloc al intervalului de 5-7 din 10000 FA, pe baza riscului relativ pentru CHC care conțin levonorgestrel comparativ cu riscul neutilizării, de 2,3-3,6.

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).

Rigevidon 21+7 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 membrilor inferioare sau al pelvisului sau traumatism major. Notă: imobilizarea temporară din cauza unei deplasări pe calea aerului > 4 ore poate reprezenta, de asemenea, un factor de risc de TEV, în special la femeile cu alți factori de risc.	În aceste situații se recomandă întreruperea utilizării plasturelui/comprimatului/inelului vaginal (în cazul intervenției chirurgicale de elecție cu cel puțin patru săptămâni înainte) și nereluarea acestuia 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 Rigevidon 21+7.
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	Neoplasm, lupus eritematos sistemic, sindrom hemolitic uremic, boală intestinală inflamatorie cronică (boală Crohn sau colită ulcerativă) și anemie falciformă
Înaintarea în vârstă	În special vârsta peste 35 ani

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

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

Simptomele TEV (tromboză venoasă profundă și embolie pulmonară)

În eventualitatea apariției simptomelor, femeile trebuie sfătuite să solicite asistență medicală imediată și să informeze profesionistul din domeniul sănătății că utilizează 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 embolism pulmonar (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 amețeli severe;
- ritm cardiac rapid sau neregulat.

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

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

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

Riscul de tromboembolism arterial (TEA)

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

Factori de risc de TEA

Riscul de complicații tromboembolice arteriale sau de accident cerebrovascular la utilizatoarele de CHC crește la femeile cu factori de risc (vezi tabelul). Rigevidon 21+7 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 utilizează 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;
- apariție bruscă de probleme la mers, amețeli, pierdere a echilibrului sau coordonării;
- apariție bruscă a confuziei, problemelor de vorbire sau de înțelegere;
- apariție bruscă a problemelor de vedere la unul sau ambii ochi;
- cefalee bruscă, severă sau prelungită, fără cauză cunoscută;
- pierdere a 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 amețeli;
- slăbiciune extremă, anxietate sau lipsă de aer;
- ritm cardiac rapid sau neregulat.

Tumori

Unele studii epidemiologice sugerează faptul că CHC ar putea fi asociate cu un risc crescut de **neoplasm de col uterin** la femeile care utilizează o perioadă lungă de timp CHC (>5 ani). Cu toate acestea, nu este clar dacă aceste afecțiuni sunt cauzate de alți factori de risc, cum sunt comportamentul sexual și virusul papiloma uman (HPV).

O meta-analiză a 54 studii epidemiologice a concluzionat că există o creștere ușoară a riscului relativ (RR=1,24) de **neoplasm mamar** la femeile care utilizează contracepție orală. Riscul crescut scade progresiv în decurs de 10 ani după întreruperea utilizării CHC.

Deoarece neoplasmul mamar apare rar la femeile cu vârsta sub 40 ani, numărul mai mare de cazuri de neoplasm diagnosticate la femeile care utilizează CHC în mod curent sau utilizatoarele noi de CHC rămâne mic în comparație cu riscul general de apariție a neoplasmului mamar.

Aceste studii nu permit definirea unei relații de cauzalitate. Este posibil ca, la utilizatoarele de CHC, acest risc crescut să fie din cauza unei diagnosticări precoce a neoplasmului mamar, efectelor biologice ale acestei contracepții sau unei combinații a celor două. Neoplasmul mamar diagnosticat la utilizatoarele au tendința de a fi mai puțin avansate clinic decât cele diagnosticate la femeile care nu au utilizat niciodată CHC.

Au fost raportate cazuri rare de **tumori hepatice benigne (de exemplu: adenom hepatic, hiperplazie nodulară focală)** și cazuri și mai rare de **tumori hepatice maligne** la utilizatoarele de CHC.

În cazuri izolate, aceste tumori au dus la hemoragii intra-abdominale care au pus în pericol viața femeii. Apariția de dureri în etajul abdominal superior, hepatomegalie sau semne de hemoragie intra-abdominală trebuie să sugereze prezența unei tumori hepatice.

Utilizarea unor doze mari de CHC (50 μg etinilestradiol) reduce riscul de cancer endometrial și ovarian. Acest lucru trebuie confirmat la tratamentul cu doze reduse de CHC.

Alte afecțiuni*Depresie*

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.

Hipertrigliceridemie

Femeile cu hipertrigliceridemie sau istoric familial de hipertrigliceridemie pot prezenta un risc crescut de apariție a pancreatitei după utilizarea de CHC.

Hipertensiune arterială

O creștere moderată a hipertensiunii arteriale a fost observată la mai multe femei cărora li s-au administrat CHC, dar a fost rareori semnificativă din punct de vedere clinic. Întreruperea imediată a CHC este justificată doar în cazuri rare.

Persistența valorilor crescute ale tensiunii arteriale sau lipsa controlului asupra valorilor hipertensiunii arteriale cu tratament antihipertensiv la o femeie hipertensivă care utilizează un CHC, trebuie să conducă la întreruperea acestuia.

Tratamentul cu CHC poate fi reluat după ce la administrarea tratamentului antihipertensiv valorile tensiunii arteriale revin la normal.

Afecțiuni hepatice

Apariția anormalităților hepatice acute sau cronice pot necesita întreruperea utilizării CHC până când parametrii hepatici revin la normal.

Angioedem

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

Intoleranță la glucoză/diabet zaharat

CHC pot avea un efect asupra rezistenței periferice la insulină și asupra toleranței la glucoză; nu este totuși obligatorie modificarea tratamentului la pacientele cu diabet zaharat care utilizează CHC cu doză redusă (conținând mai puțin de 0,05 mg de etinilestradiol). Totuși femeile cu diabet zaharat trebuie monitorizate cu atenție, în special la inițierea utilizării unui CHC.

Altele

Recidiva icterului colestatic sau a pruritului asociat colestazei, care au apărut în timpul unei sarcini anterioare sau administrării anterioare de hormoni steroidieni, trebuie să determine întreruperea administrării COC.

Apariția sau exacerbarea următoarelor afecțiuni a fost observată în timpul sarcinii sau la femei cărora li s-au administrat COC, deși nu a fost stabilit că aceasta se datorează utilizării COC: icter și/sau prurit legate de colestază, litiază biliară, porfirie, lupus eritematos diseminat, sindrom hemolitic uremic, coree Sydenham, herpes gestațional, pierdere a auzului legată de otoscleroză.

În timpul utilizării CHC au fost observate unele cazuri de agravare a depresiei endogene, epilepsiei, bolii Crohn și colitei ulcerative.

Cloasma poate să apară, mai ales la femei cu antecedente de cloasmă gravidică. Femeile cu predispoziție la cloasmă în timpul utilizării CHC trebuie să evite să se expună la soare sau la radiații ultraviolete.

O atenție specială trebuie acordată pacientelor cu hiperprolactinemie.

Examen/consult medical

Înainte de inițierea sau reinstituirea utilizării Rigevidon 21+7, 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 și arterială, inclusiv riscul Rigevidon 21+7 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, contraceptivele orale nu oferă protecție împotriva infecției cu HIV (SIDA) și a altor boli cu transmitere sexuală (ITS).

Eficacitate redusă

Eficacitatea contraceptivelor orale combinate poate fi redusă în cazul omiterii comprimatelor active (vezi pct. 4.2), vărsăturilor sau diareei (vezi pct. 4.2) sau administrării concomitent cu alte medicamente (vezi pct. 4.5).

Control redus al ciclului menstrual

În timpul administrării contraceptivelor orale pot să apară sângerări neregulate (pătare sau metroragie), în special în cursul primelor luni. Aceste sângerări neregulate vor fi considerate semnificative dacă persistă după un interval de aproximativ 3 cicluri.

Dacă sângerările neregulate persistă sau apar după cicluri regulate, trebuie căutată o etiologie non-hormonală; trebuie efectuate examinări medicale diagnostice adecvate, care să excludă prezența unei tumori maligne sau a unei sarcini. Aceste examinări pot include chiuretajul.

La unele femei, sângerarea de întrerupere poate să nu apară în intervalul în care nu se administrează drajeuri active. Dacă contracepția orală a fost administrată conform recomandărilor de la punctul 4.2, este foarte puțin probabil ca femeia să fie gravidă. Totuși, dacă contracepția orală nu a fost administrată corect, având în vedere absența primei sângerări de întrerupere sau dacă două sângerări de întrerupere succesive nu apar, trebuie exclusă existența unei sarcini, înainte de a continua utilizarea acestei contracepții.

Creșteri ale ALT

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 (ALT) de peste 5 ori limita superioară a valorilor normale (LSVN) au apărut semnificativ mai frecvent la femeile care utilizau medicamente care conțin etinilestradiol, cum sunt contraceptive hormonale combinate (CHC). Creșteri ale valorilor ALT au fost, de asemenea, observate și la administrarea concomitentă cu medicamente antivirale pentru VHC care conțin glecaprevir/pibrentasvir și sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (vezi pct. 4.3 și 4.5).

Excipienți cu efect cunoscut

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

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

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

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

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

Interacțiuni farmacodinamice

Utilizarea concomitent cu medicamente care conțin ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, dasabuvir, împreună cu sau fără ribavirin, glecaprevir/pibrentasvir și sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir poate cauza creșterea

riscului de creșteri ale valorilor ALT (vezi pct. 4.3 și 4.4). Ca urmare, utilizatoarele Rigevidon 21+7 trebuie să treacă la o metodă alternativă de contracepție (de exemplu, contracepție numai cu progestogen sau metode non-hormonale) înainte de a începe tratamentul cu aceste regimuri terapeutice. Administrarea Rigevidon 21+7 poate fi reluată după 2 săptămâni de la terminarea tratamentului cu aceste regimuri terapeutice.

Interacțiuni farmacocinetice

- Efectele altor medicamente asupra Rigevidon 21+7

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

Abordare terapeutică

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

Tratamentul pe termen scurt

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

Dacă tratamentul medicamentos depășește perioada de administrare a drajeurilor active din blisterul de COC al Rigevidon 21+7, drajeurile placebo trebuie aruncate și administrarea următorului blister de COC trebuie începută imediat.

Tratamentul pe termen lung

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

Următoarele interacțiuni au fost raportate în literatura de specialitate.

Substanțe active care determină creșterea clearance-ului COC (eficacitate a COC redusă prin inducție enzimatică), de exemplu:

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

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

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

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

- Efectele Rigevidon 21+7 asupra altor medicamente

Contraceptivele orale pot influența metabolizarea anumitor alte substanțe active. Ca urmare, concentrația plasmatică și concentrațiile tisulare ale acestora pot fie să crească (de exemplu ciclosporina), fie să scadă (de exemplu lamotrigina).

- Alte forme de interacțiune

Troleandromicină

Troleandromicina poate crește riscul de coleastăz intrahepatică pe parcursul administrării concomitente cu COC.

Modafinil

Risc de reducere a eficacității contraceptive în timpul tratamentului și un ciclu după întreruperea tratamentului cu modafinil, datorită potențialului său inductor ezimatic.

Se utilizează contraceptive orale în doza uzuală sau o altă metodă contraceptivă.

Vemurafenib

Risc de reducere a concentrațiilor de estrogen și progesteron cu un risc ulterior de lipsă a eficacității.

Perampanel

Pentru doze de perampanel mai mari sau egale cu 12 mg/zi: risc de eficacitate contraceptivă redusă. Este de preferat utilizarea altei metode contraceptive, în special mecanică.

Ulipristal

Risc de antagonism al efectelor progesteronului. Nu reluați contracepția combinată pentru cel puțin 12 zile după întreruperea administrării ulipristal.

Rufinamidă

Reducere moderată a concentrațiilor de etinilestradiol. Este de preferat utilizarea altei metode contraceptive, în special mecanică.

Etoricoxib

Concentrații crescute de etinilestradiol în combinație cu etoricoxib.

Investigații diagnostice

Utilizarea steroizilor contraceptivi poate influența rezultatele anumitor teste de laborator, incluzând parametrii biochimici ai funcției hepatice, tiroidiene, suprarenale și renale, concentrațiile plasmatică ale proteinelor (transportoare), de exemplu, ale globulinei care leagă corticosteroizii și fracțiunile lipidice/lipoproteice, parametrii metabolismului glucidic și parametrii coagulării și ai fibrinolizei. În general, modificările rămân în limitele normale de laborator.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Rigevidon 21+7 nu este recomandat în timpul sarcinii.

Dacă femeia rămâne însărcinată în timpul utilizării Rigevidon 21+7, administrarea ulterioară trebuie întreruptă.

Studiile epidemiologice extinse nu au evidențiat nici un risc crescut de defecte la naștere la copiii născuți din mame care au utilizat COC înainte sarcinii, nici un efect teratogen în cazul administrării neintenționate de comprimate contraceptive în stadiile incipiente ale sarcinii. La re-inițierea administrării Rigevidon 21+7 trebuie luat în considerare riscul crescut de apariție a TEV în timpul perioadei post-partum (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Alăptarea

Alăptarea poate fi influențată de comprimatele contraceptive, deoarece acestea pot reduce cantitatea și pot modifica compoziția laptelui matern. De aceea, utilizarea contraceptivelor orale combinate nu trebuie recomandată în general, până când mama care alăptează nu și-a înțărcat copilul. Mici cantități

de steroizi contraceptivi și/sau de metaboliți ai lor pot fi excretate în laptele matern. Aceste cantități pot afecta copilul. Dacă femeia dorește să alăpteze, trebuie propusă o altă metodă de contracepție.

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

Nu a fost efectuat niciun studiu privind capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Nu au fost observate efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje la utilizatoarele de CHC.

4.8 Reacții adverse

Următoarele reacții adverse au fost observate în timpul tratamentului cu contraceptive orale combinate:

Pentru reacții adverse severe, cum sunt accidente tromboembolice venoase și arteriale, neoplasme de col uterin, mamare și tumori hepatice maligne, vezi pct. 4.4.

La utilizatoarele de CHC a fost observat un risc crescut de apariție a evenimentelor trombotice și tromboembolice arteriale și venoase, inclusiv infarct miocardic, accident vascular cerebral, atacuri ischemice tranzitorii, tromboză venoasă și embolism pulmonar, care sunt discutate mai detaliat la pct. 4.4.

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvente (≥1/100 și <1/10)	Mai puțin frecvente (≥1/1000 și <1/100)	Rare (≥1/10000 și <1/1000)	Foarte rare (<1/10000)	Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)
Infecții și infestări	Vaginită, inclusiv candidoză vaginală				
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)				Carcinom hepatocelular, tumori hepatice benigne (de exemplu hiperplazie nodulară focală, adenom hepatic)	
Tulburări ale sistemului imunitar			Reacții anafilactice cu foarte rare cazuri de mâncărimi, angioedem, tulburări circulatorii și tulburări severe respiratorii	Exacerbare a lupusului eritematos diseminat	
Tulburări metabolice și de nutriție		Modificare a poftei de mâncare (creștere sau scădere)	Intoleranță la glucoză	Exacerbare a porfiriei	
Tulburări psihice	Modificări ale dispoziției, inclusiv depresie,				

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvente (≥1/100 și <1/10)	Mai puțin frecvente (≥1/1000 și <1/100)	Rare (≥1/10000 și <1/1000)	Foarte rare (<1/10000)	Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)
	Modificări ale libidoului				
Tulburări ale sistemului nervos	Nervozitate, Amețeli, Cefalee	Migrenă		Exacerbare a coreei	
Tulburări oculare			Intoleranță la lentilele de contact	Nevrită optică, Tromboză vasculară a retinei	
Tulburări vasculare		Hipertensiune arterială	Tromboembolism venos (TEV), Tromboembolism arterial (TEA)	Agravare a venelor varicoase	
Tulburări gastro-intestinale	Greață, Vărsături, Dureri abdominale	Diaree, Crampe abdominale, Balonare		Colită ischemică	Boală intestinală inflamatorie (boală Crohn, rectocolită ulcero-hemoragică)
Tulburări hepatobiliare			Icter colestatic	Pancreatită, Colelitiiază, Colestază	Afecțiuni hepatocelulare (de exemplu hepatită, funcție hepatică anormală)
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Acnee	Urticarie, Erupecție cutanată tranzitorie, Cloasmă (melasmă) cu risc de persistență, Hirsutism, Cădere a părului	Eritem nodos	Eritem polimorf	
Tulburări renale și ale căilor urinare				Sindrom hemolitic uremic	
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Mastodinie, tensiune, inflamație și secreții, Dismenoree, Sângerări neregulate, Modificare a ectropionului cervical și secreții vaginale, Amenoree				
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Retenție de lichide/edem, Modificări ale greutateii corporale				

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvente (≥1/100 și <1/10)	Mai puțin frecvente (≥1/1000 și <1/100)	Rare (≥1/10000 și <1/1000)	Foarte rare (<1/10000)	Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)
	(creștere sau scădere)				
Investigații diagnostice		Modificări ale concentrațiilor serice ale lipidelor, inclusiv hipertrigliceridemie		Concentrații serice reduse de folați	

La utilizatoarele de COC au fost raportate următoarele reacții adverse grave, care sunt discutate la pct. 4.4.

- Tulburări tromboembolice venoase
- Tulburări tromboembolice arteriale
- Hipertensiune arterială
- Neoplasm de col uterin
- Tumori hepatice
- Boală Crohn, rectocolită ulcero-hemoragică, porfirie, lupus eritematos sistemic, herpes gestațional, coree Sydenham, sindrom hemolitic uremic, icter colestatic
- Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat: cloasmă, eritem nodos.

Frecvența diagnosticării cancerului mamar la utilizatoarele de CO este puțin crescută. Deoarece incidența cancerului mamar la femeile sub 40 de ani este mică, numărul de cazuri suplimentare este redus comparativ cu riscul general de apariție a cancerului mamar. Nu se cunoaște legătura de cauzalitate cu administrarea COC. Pentru informații suplimentare vezi pct. 4.3 și 4.4.

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

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
Tel: + 4 0757 117 259
Fax: +4 0213 163 497
e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

Simptomele supradozajului cu contraceptive orale au fost raportate la adulți, adolescente și copii cu vârsta de 12 ani și mai mică. Simptomele supradozajului se pot manifesta prin: greață, vărsături, mastodinie, amețeli, dureri abdominale, somnolență/fatigabilitate și, la fetele tinere, sângerări vaginale. Nu există antidot, iar tratamentul este doar simptomatic.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Contraceptive hormonale sistemice; pProgestogeni și estrogeni în combinații fixe, codul ATC: G03AA07

Minipilulă combinată, monofazică pe bază de estrogen-progestogen.
Indicele Pearl: 0,1 la sută femei ani.

Rigevidon este un contraceptiv oral combinat (COC) care conține etinilestradiol (EE) și levonorgestrel. S-a arătat că COC își exercită efectul prin reducerea secreției de gonadotropine pentru a suprima activitatea ovariană. Efectul contraceptiv rezultat este bazat pe mecanisme diverse, dintre care cel mai important este inhibarea ovulației.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Levonorgestrel

Absorbție

Levonorgestrelul este absorbit rapid și complet după administrarea orală de Rigevidon 21+7. După administrarea pe cale orală, concentrația plasmatică maximă de levonorgestrel este atinsă după 30-120 minute. Biodisponibilitatea este de circa 100% și levonorgestrelul nu este metabolizat la nivelul primului pasaj hepatic.

Distribuție

Levonorgestrelul se leagă în proporție mare de albumina și de globulina care leagă hormonii sexuali (SHBG, Sex Hormon Binding Globulin) din plasmă.

Metabolizare

Metabolizarea este realizată, în principal, prin reducerea grupării Δ^4 -3-oxo și hidroxilare la pozițiile 2α , 1β și 16β , urmate de conjugare. Majoritatea metaboliților circulanți din sânge sunt sulfați de $3\alpha,5\beta$ -tetrahidro-levonorgestrel, în timp ce excreția se realizează, în principal, sub formă de glucuronoconjugăți. O parte din levonorgestrelul inițial circulă, de asemenea, sub formă de 17β -sulfat. Clearance-ul metabolic este obiectul unor variații inter-individuale importante, ceea ce poate explica, în parte, variația mare a valorilor concentrațiilor plasmatică ale levonorgestrelului observate la pacienți.

Eliminare

Levonorgestrelul este eliminat cu o valoare medie a timpului de înjumătățire plasmatică de aproximativ 36 de ore, la starea de echilibru. Levonorgestrelul și metaboliții săi sunt excretați în principal prin urină (40-68%), iar aproximativ 16-48% sunt excretați prin fecale.

Etinilestradiol

Absorbție

Etinilestradiolul este absorbit rapid și complet, iar concentrația plasmatică maximă este atinsă după 60-180 minute. În urma conjugării presistemice și metabolizării la nivelul primului pasaj hepatic, biodisponibilitatea absolută este de 40-45%. Este de așteptat ca aria de sub curba concentrației plasmatică în funcție de timp și C_{max} să crească ușor în timp.

Distribuție

Etinilestradiolul se leagă în proporție de 98,8% de proteinele plasmatică, aproape în întregime de albumină.

Metabolizare

Etinilestradiolul este conjugat presistemic, atât la nivelul mucoasei intestinului subțire cât și la nivel hepatic. Hidroliza conjugăților direcți ai etinilestradiolului de către flora intestinală produce etinilestradiol, ce poate fi reabsorbit, astfel creându-se o circulație enterohepatică. Calea principală de metabolizare este hidroxilarea, mediată de citocromul P-450, în care principalii metaboliți sunt 2-OH-etinilestradiol și 2-metoxi-etinilestradiol. 2-OH-etinilestradiol este metabolizat ulterior în metaboliți activi din punct de vedere chimic.

Eliminare

Etinilestradiolul dispare din plasmă cu o valoare medie a timpului de înjumătățire plasmatică de aproximativ 29 de ore (26-33 de ore), clearance-ul plasmatic variind între 10-30 l/oră. Excreția conjugatilor etinilestradiolului și a metabolizilor lor se realizează prin urină și fecale (raport 1:1).

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicitatea acută după administrarea unei singure doze de etinilestradiol și levonorgestrel este redusă. Datorită diferențelor marcante dintre specii, rezultatele studiilor preclinice au o valoare predictivă redusă în ce privește utilizarea hormonilor estrogeni la om.

La animale, hormonii estrogeni au demonstrat un efect embrioletal chiar și la doze relativ scăzute; au fost observate malformații ale tractului urogenital și feminizarea feteșilor masculi. Levonorgestrel a prezentat efecte de virilizare la feteșii femele. Studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere la șobolani, șoareci și iepuri nu au evidențiat efecte teratogene, înafară de efectul asupra diferențierii sexuale.

Datele preclinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenitatea, în afara celor discutate la alte puncte ale acestui „Rezumat al caracteristicilor produsului”.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Drajeu alb

Nucleu:

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Stearat de magneziu

Talc

Amidon de porumb

Lactoză monohidrat.

Strat de drajefiere:

Zahăr

Talc

Carbonat de calciu

Dioxid de titan (E 171)

Copovidonă

Macrogol 6000

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Povidonă

Croscarmeloză sodică.

Drajeu maro

Nucleu:

Fumarat feros

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Croscarmeloză sodică

Stearat de magneziu

Povidonă

Talc

Amidon de cartof

Amidon de porumb

Lactoză monohidrat.

Strat de drajefiere:

Zahăr
Talc
Carbonat de calciu
Dioxid de titan (E 171)
Copovidonă
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Oxid roșu de fer (E 172)
Povidonă
Macrogol 6000
Croscarmeloză sodică.

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

30 luni

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 plic care conține un blister din PVC-PVdC/Al a 28 drajeuri.

Cutie cu un plic care conține 3 blistere din PVC-PVdC/Al a câte 28 drajeuri.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6. Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8 NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

556/2008/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: August 2002
Data ultimei reînnoiri a autorizației: Februarie 2008

10 DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Noiembrie 2021