

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

BELARA CONTINU 2 mg/0,03 mg comprimate filmate

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

21 de comprimate roz pal:

Un comprimat filmat conține acetat de clormadinonă 2 mg și etinilestradiol 0,03 mg.

Excipient cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat filmat conține lactoză 69,545 mg (sub formă de lactoză monohidrat).

7 comprimate de culoare albă:

Comprimatul nu conține substanțe active.

Excipient cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat filmat conține lactoză 97,32 mg (sub formă de lactoză monohidrat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

**Comprimate filmate active:** comprimate filmate, rotunde, biconvexe, de culoare roz pal, cu diametrul de aproximativ 6,1 mm și grosimea de aproximativ 2,65 mm.

**Comprimate filmate placebo:** comprimate filmate, rotunde, bicovexe, de culoare albă până la aproape albă, cu diametrul de aproximativ 7 mm și grosimea de aproximativ 2,65 mm.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Contracepție hormonală.

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

## 4.2 Doze și mod de administrare

### Doze

Comprimatul filmat activ roz pal trebuie administrat zilnic, la aceeași oră (de preferință seara), timp de 21 zile consecutive, urmate de un interval de 7 zile în care se vor administra comprimate placebo de culoare albă (care nu conțin hormoni); după două până la cel mult patru zile de la administrarea ultimului comprimat filmat activ, trebuie să apară o sângerare de întrerupere, similară sângerării menstruale. După intervalul de șapte zile al comprimatelor placebo (care nu conțin hormoni), tratamentul trebuie continuat cu următorul blister de Belara Continu, indiferent dacă sângerarea s-a oprit sau nu.

Primul comprimat activ trebuie scos din blister prin apăsare, la poziția marcată cu „Start” și trebuie înghițite întregi, eventual cu puțin lichid, dacă este necesar. Comprimatele filmate trebuie administrate zilnic, urmând direcția indicată de săgeată.

### Mod de administrare

*În cazul în care nu s-a administrat anterior un contraceptiv hormonal (în timpul ultimului ciclu menstrual)*

Primul comprimat filmat activ trebuie administrat în prima zi a următoarei menstruații. Dacă primul comprimat filmat activ este administrat în prima zi de menstruație, contracepția începe din prima zi de administrare și se menține, de asemenea, în timpul intervalului de șapte zile al comprimatelor placebo.

Primul comprimat filmat activ poate fi, de asemenea, administrat în ziua 2-5 ciclului menstrual, indiferent dacă sângerarea s-a oprit sau nu. În acest caz, trebuie utilizate măsuri contraceptive mecanice suplimentare în primele 7 zile de administrare.

Dacă menstruația a început cu mai mult de 5 zile înainte, pacienta trebuie instruită să aștepte următorul ciclu menstrual înainte de a începe administrarea Belara Continu.

*Trecerea de la un alt contraceptiv hormonal la Belara Continu*

*Trecerea de la un contraceptiv hormonal (CHC) cu administrare de 22 zile sau 21 zile*

Toate comprimatele din vechiul blister trebuie administrate în mod obișnuit. Primul comprimat filmat activ roz pal de Belara Continu trebuie administrat în ziua următoare. În acest caz, nu există pauză în administrare și femeia nu trebuie să aștepte până când apare următoarea sângerare de întrerupere. Nu sunt necesare măsuri contraceptive suplimentare.

*Trecerea de la un contraceptiv hormonal (CHC) cu administrare zilnică (contraceptiv de 28 zile)*

Administrarea Belara Continu trebuie inițiată după ce s-a administrat ultimul comprimat activ din cutia cu contraceptivul de 28 zile (după ce s-au administrat 21 sau 22 comprimate). Primul comprimat activ roz pal de Belara Continu trebuie administrat în ziua următoare. Nu există pauză în administrare și femeia nu trebuie să aștepte până când apare următoarea sângerare de întrerupere. Nu sunt necesare măsuri contraceptive suplimentare.

*Trecerea de la un contraceptiv hormonal care conține numai progestativ*

*În cazul trecerii de la o metodă bazată numai pe progestogen (contraceptiv oral, injecție, implant) sau de la un sistem intrauterin care eliberează progestogen (SIU)*

Femeia poate trece în orice zi de la contraceptivul oral cu progestogen (de la implant sau SIU în ziua îndepărtării sale, de la un produs injectabil în momentul în care trebuie făcută următoarea injecție), dar, în toate aceste cazuri, pacientele trebuie sfătuite să utilizeze suplimentar măsuri contraceptive suplimentare în primele 7 zile ale administrării comprimatului activ.

*După un avort spontan sau un avort provocat în primul trimestru de sarcină*

Administrarea Belara Continu poate începe imediat după un avort spontan sau provocat în primul

trimestru de sarcină. În acest caz, nu sunt necesare măsuri contraceptive suplimentare.

*După o naștere sau un avort spontan sau provocat în trimestrul al doilea de sarcină*

După naștere, femeile care nu alăptează, pot începe administrarea medicamentului la 21-28 zile de la naștere; în acest caz, nu sunt necesare măsuri contraceptive suplimentare.

Dacă administrarea începe după mai mult de 28 zile de la naștere, sunt necesare măsuri contraceptive suplimentare în timpul primelor 7 zile.

Dacă femeia a avut deja un raport sexual, trebuie exclusă posibilitatea unei sarcini sau femeia trebuie să aștepte următoarea menstruație înainte de a începe administrarea contraceptivului (COC).

*Alăptarea (vezi pct. 4.6)*

Belara Continuu nu trebuie administrat la femeile care alăptează.

*După întreruperea administrării Belara Continuu*

După întreruperea administrării Belara Continuu, primul ciclu poate fi prelungit cu aproximativ o săptămână.

Administrarea comprimatelor omise

Dacă pacienta a omis să ia un comprimat filmat activ roz pal, dar îl administrează **în decurs de 12 ore**, nu sunt necesare măsuri contraceptive suplimentare. Administrarea comprimatelor filmate trebuie să continue conform orarului obișnuit.

Dacă intervalul uzual de administrare al comprimatelor filmate active roz pal este depășit **cu mai mult de 12 ore**, eficiența contraceptivă a medicamentului scade. Femeia trebuie să utilizeze ultimul comprimat filmat activ omis imediat ce își amintește, chiar dacă aceasta înseamnă să administreze 2 comprimate în același timp. Celelalte comprimate filmate active trebuie administrate conform orarului obișnuit. În plus, în următoarele 7 zile trebuie utilizate măsuri contraceptive mecanice suplimentare, cum sunt prezervativele.

Dacă blisterul actual conține mai puțin de șapte comprimate active roz pal, trebuie început un nou blister de Belara Continuu imediat ce se termină comprimatele active din blisterul actual, fără un interval al comprimatelor placebo între administrarea blisterelor. Este posibil ca sângerarea normală de întrerupere să nu apară până când nu s-a terminat administrarea celui de-al doilea blister; cu toate acestea, în timpul administrării comprimatelor pot apare frecvent, sângeri intermenstruale neregulate sau microhemoragii (pete). Dacă nu se produce sângerarea de întrerupere după administrarea celui de-a doilea blister, trebuie efectuat un test de sarcină.

Comprimatele placebo omise (comprimatele 22-28) nu afectează siguranța contraceptivă și, astfel, pot fi ignorate. Cu toate acestea, trebuie aruncate pentru a evita prelungirea neintenționată a intervalului cu comprimate placebo.

Recomandări în caz de tulburări digestive

Dacă vărsăturile apar într-un interval de 3-4 ore după administrarea comprimatelor filmate active sau dacă apare diaree severă, absorbția poate fi incompletă și nu se mai poate asigura o contracepție eficientă. În acest caz, trebuie urmate instrucțiunile din paragraful „Administrarea comprimatelor omise” (a se vedea mai sus). Administrarea Belara Continuu trebuie continuată. Cu toate acestea, pe perioada rămasă din ciclu, trebuie utilizate măsuri contraceptive mecanice suplimentare.

### **4.3 Contraindicații**

Contraceptivele hormonale combinate (CHC) nu trebuie utilizate în următoarele condiții. Dacă una dintre afecțiunile prezentate apare pentru prima dată pe perioada folosirii CHC, administrarea medicamentului trebuie întreruptă imediat:

- Prezența sau riscul de tromboembolism venos (TEV)

- Tromboembolism venos – TEV prezent (tratat cu anticoagulante) sau în antecedente (de exemplu, tromboză venoasă profundă [TVP] sau embolie pulmonară [EP])
- Predispoziție cunoscută, ereditară sau dobândită, pentru tromboembolism venos, cum sunt rezistența la PCA [proteina C activată], (inclusiv factorul V Leiden), deficitul de antitrombină-III, deficitul de proteina C, deficitul de proteină S
- Intervenție chirurgicală majoră cu imobilizare prelungită (vezi pct. 4.4)
- Risc crescut de tromboembolism venos din cauza prezenței de factori de risc multipli (vezi pct. 4.4)
- Prezența sau riscul de tromboembolism arterial (TEA)
  - Tromboembolismul arterial – tromboembolism arterial prezent, antecedente de tromboembolism arterial (de exemplu, infarct miocardic) sau o afecțiune prodromală (de exemplu, angină pectorală)
  - Boală cerebrovasculară – accident vascular cerebral prezent, antecedente de accident vascular cerebral sau o afecțiune prodromală (de exemplu, atac ischemic tranzitor (AIT))
  - Predispoziție cunoscută, ereditară sau dobândită, pentru tromboembolism arterial, cum sunt hiperhomocisteinemia sau anticorpii antifosfolipidici (anticorpi anticardiolipinici, anticoagulant lupic).
  - Antecedente de migrenă cu simptome neurologice focale.
  - Risc crescut de tromboembolism arterial din cauza prezenței de factori de risc multipli (vezi pct. 4.4) sau a prezenței unui factor de risc grav, cum ar fi:
    - diabetul zaharat cu simptome vasculare
    - hipertensiunea arterială severă
    - dislipoproteinemie severă;
- Diabet zaharat necontrolat terapeutic;
- Hipertensiune arterială necontrolată terapeutic sau creșterea semnificativă a tensiunii arteriale (valori care depășesc în mod constant 140/90 mmHg);
- Hepatită, icter, tulburări ale funcției hepatice până la normalizarea valorilor funcției hepatice;
- Prurit generalizat, colestază, în special manifestate în timpul unei sarcini precedente sau al terapiei estrogenice;
- Sindrom Dubin-Johnson, sindrom Rotor, tulburări ale fluxului biliar;
- Antecedente de tumori hepatice sau tumori hepatice actuale;
- Durere epigastrică severă, hepatomegalie sau simptome de hemoragie intra-abdominală (vezi pct. 4.8);
- Prima manifestare sau recurența porfiriei (toate cele trei forme de porfirie, dar în special porfiriea dobândită);
- Existența sau suspectarea de malignități dependente de hormonii sexuali (de exemplu ale organelor genitale sau ale sânilor);
- Tulburări severe ale metabolismului lipidic;
- Pancreatită prezentă sau în antecedente, dacă este asociată cu hipertrigliceridemie severă;
- Simptome de cefalee migrenoasă manifestate pentru prima dată sau apariția mai frecventă a cefaleei neobișnuit de severă;
- Tulburări senzoriale acute, de exemplu tulburări vizuale sau acustice;
- Tulburări motorii (în special pareze);
- Creșterea frecvenței crizelor epileptice;
- Depresie severă;
- Otoscleroză agravată în timpul sarcinilor anterioare;
- Amenoree inexplicabilă;
- Hiperplazie endometrială;
- Sângerări vaginale de etiologie necunoscută;
- Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Un factor de risc sever sau factori de risc multipli pentru apariția trombozei arteriale sau venoase pot constitui o contraindicație (vezi pct. 4.4).

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

## 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

### Atenționări

Fumatul crește riscul reacțiilor adverse severe cardiovasculare în cazul utilizării contraceptivelor hormonale combinate (CHC). Acest risc crește odată cu înaintarea în vârstă și cu consumul de țigări și este foarte pronunțat la femei cu vârste de peste 35 ani. Femeile fumătoare cu vârstă peste 35 ani trebuie să utilizeze alte metode contraceptive.

Administrarea CHC este asociată cu un risc crescut de producere a unor afețiuni grave, cum sunt infarct miocardic, tromboembolie, accident vascular cerebral sau tumori hepatice. Riscul morbidității și mortalității crește semnificativ în prezența altor factori de risc, cum sunt hipertensiunea arterială, hiperlipidemia, obezitatea și diabetul zaharat.

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 Belara Continu.

### **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. Nu se cunoaște încă nivelul riscului asociat cu Belara Continu comparativ cu aceste medicamente cu risc mai scăzut. 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 CHC, 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).

În studiile epidemiologice efectuate la femeile care utilizează contraceptive hormonale combinate cu doză scăzută (< 50 μg etinilestradiol) s-a constatat că din 10000 femei, la aproximativ 6 până la 12 femei va apărea TEV în decurs de un an.

Se estimează că din 10000 femei care utilizează un CHC care conține levonorgestrel, la aproximativ 6<sup>1</sup> va apărea TEV în decurs de un an.

Nu se cunoaște încă nivelul riscului în cazul administrării CHC care conțin clormadinonă comparativ cu riscul în cazul administrării CHC care conțin levonorgestrel.

Numărul de apariții a TEV în decursul unui an în cazul administrării de CHC cu doză scăzută 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.

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.

---

<sup>1</sup> 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.

### **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).

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

**Tabel: Factori de risc de TEV**

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

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

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

### **Simptomele TEV (tromboză venoasă profundă și embolie pulmonară)**

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

Simptomele trombozei venoase profunde (TVP) pot include:

- umflare unilaterală a membrului inferior și/sau a piciorului sau de-a lungul unei vene a membrului inferior;
- durere sau sensibilitate la nivelul membrului inferior, care este posibil să fie resimțită numai în ortostatism sau în timpul mersului;
- senzație crescută de căldură la nivelul membrului inferior afectat; înroșirea sau decolorarea tegumentului de la nivelul membrului inferior.

Simptomele de embolie pulmonară (EP) pot include:

- debut brusc al senzației de lipsă de aer sau al unei respirații rapide;
- tuse bruscă, care poate fi însoțită de hemoptizie;
- durere toracică ascuțită;
- vertij sau amețeală 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 încrețșarea 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). Belara Continu este contraindicat dacă o femeie prezintă un factor de risc grav sau factori de risc multipli pentru TEA, care determină prezența unui risc crescut de tromboză arterială pentru aceasta (vezi pct. 4.3). Dacă o femeie prezintă mai mult de un factor de risc, este posibil ca suma factorilor individuali să fie mai mică decât creșterea riscului - în acest caz, trebuie luat în considerare riscul total pentru aceasta. Dacă se consideră că riscurile depășesc beneficiile, nu trebuie prescris un CHC (vezi pct. 4.3).

**Tabel: Factori de risc de TEA**

<b>Factor de risc</b>	<b>Observație</b>
Înaintarea în vârstă	În special vârsta peste 35 ani
Fumatul	Femeile trebuie sfătuite să nu fumeze dacă doresc să utilizeze un CHC. Femeile cu vârsta peste 35 ani care continuă să fumeze trebuie sfătuite cu insistență să utilizeze o metodă contraceptivă diferită.
Hipertensiunea arterială	
Obezitate (indice de masă corporală peste 30 kg/m <sup>2</sup> )	Riscul crește substanțial odată cu creșterea IMC. Deosebit de important la femeile cu factori de risc suplimentari
Prezența antecedentelor heredocolaterale (de exemplu, tromboembolism arterial prezent vreodată la un frate/o soră sau la 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.

Utilizatoarele de CHC trebuie informate că trebuie să se adreseze medicului în cazul apariției unor simptome posibile de tromboză. Administrarea Belara Continu trebuie întreruptă în cazul suspiciunii sau confirmării trombozei.

#### *Tumori*

În unele studii epidemiologice s-a observat că utilizarea CHC timp îndelungat poate duce la creșterea riscului de cancer de col uterin, dar, persistă o controversă, privind gradul în care această constatare este atribuită unor factori asociați, de exemplu comportamentului sexual sau infecția cu virusul papilomului uman (HPV).

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

În cazuri rare, la femeile care utilizează CHC, au fost raportate tumori hepatice benigne și mult mai rar tumori hepatice maligne. În cazuri izolate, aceste tumori au condus la hemoragii intraabdominale care au pus viața în pericol. O tumoră hepatică trebuie luată în considerare în diagnosticul diferențial atunci când apar dureri severe în abdomenul superior, hepatomegalie sau semne de hemoragie intraabdominală la femeile care utilizează CHC iar administrarea Belara Continu trebuie întreruptă.

#### *Alte afecțiuni*

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

Cu toate că au fost raportate creșteri mici ale tensiunii arteriale la multe femei care utilizează CHC, creșterile relevante din punct de vedere clinic sunt rare. Totuși, dacă pacienta dezvoltă hipertensiune arterială persistentă, semnificativă din punct de vedere clinic în timpul utilizării CHC, este prudent ca



medicul să decidă întreruperea utilizării CHC și să trateze hipertensiunea arterială. Când este necesar, utilizarea CHC poate fi reluată dacă prin tratament antihipertensiv s-au obținut valori normale ale tensiunii arteriale.

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

Tulburările acute sau cronice ale funcției hepatice pot necesita întreruperea utilizării CHC până când valorile funcțiilor hepatice revin la normal. Reapariția icterului colestatic care a apărut prima dată în timpul sarcinii sau al utilizării anterioare de steroizi sexuali, necesită întreruperea utilizării CHC.

Deși CHC pot avea efecte asupra rezistenței periferice la insulină și asupra toleranței la glucoză, nu există nicio dovadă a necesității de a modifica regimul terapeutic la pacientele cu diabet zaharat care utilizează CHC cu doză mică (conținând < 0,05 mg etinilestradiol). Totuși, femeile cu diabet zaharat trebuie monitorizate cu atenție în timpul utilizării CHC.

Boala Crohn și colita ulcerativă au fost asociate cu utilizarea CHC.

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

### **Precauții**

Administrarea de estrogeni sau asocieri de estrogen/progestativ poate avea efecte negative asupra anumitor afecțiuni/situații patologice. Este necesar consult medical de specialitate în următoarele cazuri:

- epilepsie
- scleroză multiplă
- tetanie
- migrenă (vezi și pct. 4.3)
- astm bronșic
- insuficiență cardiacă sau renală
- choree minoră
- diabet zaharat (vezi pct. 4.3)
- afecțiuni hepatice (vezi pct. 4.3)
- dislipoproteinemie (vezi pct. 4.3)
- boli autoimune (incluzând lupus eritematos sistemic)
- obezitate
- hipertensiune arterială (vezi pct. 4.3)
- endometrioză
- boală venoasă varicoasă flebită (vezi pct. 4.3)
- coagulopatii (vezi pct. 4.3)
- mastopatie
- fibrom (miom) uterin
- herpes gestațional
- depresie (vezi pct. 4.3)
- boală intestinală inflamatorie cronică (boala Crohn, colita ulcerativă; vezi pct. 4.8).

### **Consult medical/examene medicale**

Înainte de inițierea sau reinstituirea utilizării Belara Continu, 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). Aceasta trebuie repetată anual în timpul administrării Belara Continu. De asemenea, o examinare medicală regulată este necesară deoarece unele contraindicații (cum sunt

atacurile ischemice tranzitorii) sau factori de risc (cum sunt antecedente familiale de tromboză venoasă sau arterială) pot apărea pentru prima dată în timpul administrării unui contraceptiv hormonal. Examinarea medicală trebuie să includă măsurarea tensiunii arteriale, examinarea sânilor, abdomenului, organelor genitale interne și externe, examenul citologic cervico-vaginal și efectuarea analizelor de laborator corespunzătoare.

Este important să se atragă atenția femeii asupra informațiilor despre tromboza venoasă sau arterială, inclusiv riscul Belara Continuu 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.

#### Eficacitate redusă

Eficacitatea contraceptivă a medicamentului poate fi diminuată în următoarele evenimente: omiterea unui comprimat filmat activ (vezi „Administrarea comprimatelor omise”), vărsături sau tulburări intestinale, inclusiv diaree, administrarea concomitentă, pe termen lung, a unor medicamente (vezi pct. 4.5) sau în cazuri foarte rare, unele tulburări metabolice.

#### Efectul asupra controlului ciclului menstrual

##### *Sângerări intermenstruale neregulate sau microhemoragii (pătare)*

Toate CHC pot provoca sângerări vaginale neregulate (sângerări intermenstruale sau pete), în special în primele cicluri de administrare. În consecință, evaluarea medicală a ciclurilor menstruale neregulate trebuie efectuată după o perioadă de adaptare de aproximativ trei cicluri. Dacă în timpul administrării Belara Continuu, sângerările intermenstruale neregulate persistă sau apar după cicluri menstruale care au fost anterior regulate, se impune efectuarea unei examinări pentru excluderea unei sarcini sau a unei tulburări organice. După ce s-a exclus prezența unei sarcini sau a unei tulburări organice, administrarea Belara Continuu poate fi continuată sau se poate înlocui cu un alt medicament.

Sângerările din timpul ciclului pot constitui un semn de eficacitate contraceptivă scăzută (vezi „Administrarea comprimatelor omise”, „Instrucțiuni în cazul tulburărilor gastrointestinale” și pct. 4.5).

##### *Absența sângerării de întrerupere*

În general, sângerarea de întrerupere apare după 21 zile de administrare a medicamentului. Sângerarea de întrerupere poate fi absentă ocazional și, în special, în primele luni de administrare. Cu toate acestea, absența sângerării nu trebuie considerată un indicator al efectului contraceptiv scăzut. Dacă sângerarea este absentă după un ciclu de administrare în care niciun comprimat filmat activ nu a fost omis, intervalul de 7 zile al comprimatelor placebo nu a fost prelungit, nu s-au administrat concomitent alte medicamente și nu au existat simptome cum sunt vărsături sau diaree, concepția este puțin probabilă și administrarea Belara Continuu poate fi continuată. Dacă administrarea Belara Continuu nu s-a efectuat conform instrucțiunilor, înaintea primei absențe a sângerării de întrerupere sau dacă sângerarea de întrerupere nu apare în două cicluri consecutive, trebuie exclusă prezența unei sarcini înainte de a continua administrarea medicamentului.

##### *Creșteri ale ALAT*

În cadrul studiilor clinice efectuate la pacienți tratați pentru infecții cu virusul hepatitei C (VHC) cu medicamente care conțin ombitasvir/paritaprevir/ritonavir și dasabuvir, împreună cu sau fără ribavirin, creșteri ale valorilor transaminazelor (ALAT) de peste 5 ori limita superioară a normalului (LSN) au apărut semnificativ mai frecvent la femeile care utilizau medicamente care conțin etinilestradiol, cum sunt contraceptive hormonale combinate (CHC), (vezi pct. 4.3 și 4.5).

Acest medicament conține lactoză 69,545 mg (sub formă de lactoză monohidrat) per comprimat filmat activ și lactoză 97,32 mg (sub formă de lactoză monohidrat) per comprimat filmat placebo. 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.

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

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

##### Interacțiuni farmacodinamice

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

##### Interacțiuni farmacocinetice

###### Efectele altor medicamente asupra Belara Continu

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

###### *Abordare terapeutică*

Inducția enzimatică poate fi observată deja după câteva zile de tratament. Inducția enzimatică maximă este observată, de obicei, în decurs de câteva săptămâni. După întreruperea tratamentului, inducția enzimatică se poate menține până la 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 durata administrării concomitente a medicamentului și încă 28 zile după întreruperea utilizării acestuia.

Dacă oricare dintre aceste medicamente depășește perioada de administrare a comprimatelor active din blisterul de COC, administrarea următorului blister de COC trebuie începută imediat după acesta, fără a mai păstra intervalul obișnuit cu comprimate placebo.

###### *Tratamentul pe termen lung*

Pentru femeile cărora li se administrează un tratament pe termen lung cu medicamente 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.

*Următoarele medicamente/substanțe active pot determina reducerea concentrațiilor plasmatice de etinilestradiol și creșterea clearance-ului COC (eficacitate a COC redusă prin inducție enzimatică):*

Rifampicină, rifabutină, barbiturice, antiepileptice (cum sunt: carbamazepină, oxcarbazepină, felbamat, fenitoină și topiramat), griseofulvină, barbexaclonă, primidonă, modafinil, bosentan, anumiți inhibitori ai proteazei (medicamente pentru tratamentul infecției cu HIV, de exemplu: ritonavir, nevirapină și efavirenz) și preparate din plante care conțin sunătoare (*Hypericum perforatum*).

*Următoarele medicamente/substanțe active pot determina reducerea concentrațiilor plasmatice de etinilestradiol și creșterea motilității gastro-intestinale sau afectarea absorbției:*

Metoclopramid, cărbune activat.

*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 plasmatică 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/VHC, 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.

*Următoarele medicamente/substanțe active pot determina creștea concentrațiilor plasmatică de etinilestradiol:*

- substanțe active care inhibă sulfatarea etinilestradiolului la nivelul peretelui intestinal, de exemplu acidul ascorbic sau paracetamolul;
- atorvastatina (crește ASC pentru etinilestradiol cu 20%);
- substanțe active care inhibă enzimele microzomale hepatice, cum sunt antimicotice de tipul imidazolului (de exemplu fluconazol), indinavir sau troleandomicina.

*Etinilestradiol poate afecta metabolismul altor medicamente:*

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

- prin inhibarea enzimelor microzomale hepatice și, în consecință, prin creșterea concentrației serice a unor substanțe active cum sunt diazepam (și alte benzodiazepine metabolizate prin hidroxilare), ciclosporină, teofilină și prednisolon
- prin inducerea glucuronoconjugării hepatice și, în consecință, reducerea concentrației serice a unor medicamente cum sunt clofibrat, paracetamol, morfină și lorazepam.

Necesarul de insulină sau de antidiabetice orale poate fi modificat datorită efectelor asupra toleranței la glucoză (vezi pct. 4.4).

Acestea se pot aplica, de asemenea, în cazul medicamentelor administrate recent.

Trebuie verificat cu atenție Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) în cazul medicamentului prescris pentru evidențierea interacțiunilor posibile cu Belara Continu.

*Investigații diagnostice*

Folosirea steroizilor contraceptivi poate influența rezultatele unor teste de laborator, inclusiv parametrii biochimici pentru ficat, glanda tiroidă, glanda suprarenală și funcțiile renale; concentrațiile plasmatică ale proteinelor (de transport), de exemplu ale globulinei care leagă corticosteroizii și ale fracțiunilor lipidice/lipoproteice, parametrii metabolismului glucidelor și parametrii coagulării și ai fibrinolizei. Modificările rămân în general în limitele normale

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

*Sarcina*

Belara Continu nu este indicat în timpul sarcinii. Sarcina trebuie exclusă înainte administrării acestui medicament. Dacă sarcina apare în timpul tratamentului cu Belara Continu, administrarea trebuie întreruptă imediat. Până în prezent, cele mai multe studii epidemiologice au arătat că nu există o dovadă clinică cu privire la efectele teratogene sau fetotoxice când estrogenii sunt administrați accidental în timpul sarcinii, în asocieri cu alte medicamente pe bază de progesteron, în doze similare celor din Belara Continu. Cu toate că experimentele la animale au demonstrat toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3), datele clinice provenite de la mai mult de 330 sarcini umane expuse nu au demonstrat niciun efect embriotoxic al clormadinonei acetat.

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

### Alăptarea

Alăptarea poate fi afectată de estrogeni deoarece aceștia pot afecta cantitatea și compoziția laptelui matern. Cantități mici de steroizi contraceptivi și/sau metabolizii acestora se pot excreta în laptele matern și pot afecta copilul. În consecință, Belara Continu nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

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

Belara Continu nu are nicio influență asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

### **4.8 Reacții adverse**

Studiile clinice cu CHC conținând etinilestradiol 0,03 mg și acetat de clormadinonă 2 mg, au arătat că cele mai frecvente reacții adverse (> 20%) au fost: sângerări intermenstruale neregulate, microhemoragii, cefalee și mastalgii.

Într-un studiu clinic care a cuprins 1629 femei cărora li s-a administrat etinilestradiol 0,03 mg și acetat de clormadinonă 2 mg au fost raportate următoarele reacții adverse:

Frecvențele sunt definite astfel:

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:  $< 1/10000$

#### Infecții și infestări

Mai puțin frecvente: candidoză vaginală

Rare: vulvovaginită

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

Mai puțin frecvente: fibroadenom la nivelul sânelui

#### Tulburări ale sistemului imunitar

Mai puțin frecvente: hipersensibilitate la medicament, inclusiv reacții alergice la nivelul pielii

#### Tulburări metabolice și de nutriție

Mai puțin frecvente: modificări ale concentrațiilor lipidelor în sânge, inclusiv hipertrigliceridemie

Rare: apetit alimentar crescut

#### Tulburări psihice

Frecvente: stare depresivă, iritabilitate, nervozitate

Mai puțin frecvente: libido redus

#### Tulburări ale sistemului nervos

Frecvente: amețeli, migrenă (și/sau agravarea migrenei)

#### Tulburări oculare

Frecvente: tulburări vizuale

Rare: conjunctivită, disconfort în cazul utilizării lentilelor de contact

#### Tulburări acustice și vestibulare

Rare: pierderea bruscă a auzului, tinitus

#### Tulburări vasculare

Rare: hipertensiune arterială, hipotensiune arterială, colaps cardiovascular,

boală venoasă varicoasă , tromboembolism venos (TEV) sau tromboembolism arterial (TEA)\*

#### Tulburări gastrointestinale

Foarte frecvente: greață  
Frecvente: vărsături  
Mai puțin frecvente: durere abdominală, flatulență, diaree

#### Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Frecvente: acnee  
Mai puțin frecvente: pigmentare anormală, cloasmă, alopecie, xerodermie, hiperhidroză  
Rare: urticarie, eczemă, eritem, prurit, agravarea psoriazisului, hirsutism  
Foarte rare: eritem nodos

#### Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Frecvente: senzație de greutate  
Mai puțin frecvente: durere lombară, tulburări musculare

#### Tulburări ale aparatului genital și sânului

Foarte frecvente: leucoree, dismenoree, amenoree  
Frecvente: durere la nivelul abdomenului inferior  
Mai puțin frecvente: galactoree, chist ovarian  
Rare: mărirea sânilor, menoragie, sindrom premenstrual

#### Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Frecvente: astenie, edem, creștere ponderală

#### Investigații diagnostice

Frecvente: creșterea tensiunii arteriale

În plus, în utilizarea după punerea pe piață au fost raportate următoarele reacții adverse asociate cu utilizarea substanțelor active etinilestradiol și acetat de clormadinonă: cădere a părului, astenie, reacții alergice dermice/la nivelul pielii/urticarie, leucoree.

#### Descrierea reacțiilor adverse selectate

S-au raportat de asemenea următoarele reacții adverse în cazul administrării asocierilor de contraceptive hormonale:

- S-a observat un risc crescut de evenimente trombotice și trombo-embolice arteriale și venoase, inclusiv infarct miocardic, accident vascular cerebral, atacuri ischemice tranzitorii, tromboză venoasă și embolie pulmonară la femeile care utilizează CHC, prezentate mai detaliat la pct. 4.4.
- În unele studii s-a raportat un risc crescut de afecțiuni ale tractului biliar în cazul administrării prelungite a COC. Există controverse cu privire la posibilitatea formării unor calculi biliari în timpul tratamentului cu medicamente care conțin estrogen.
- În cazuri rare, s-au observat tumori hepatice benigne iar în cazuri foarte rare, s-au observat tumori hepatice maligne după administrarea contraceptivelor hormonale orale; în cazuri izolate s-au produs hemoragii intra-abdominale cu risc vital (vezi pct. 4.4)
- Agravarea bolii intestinale inflamatorii cronice (boala Crohn, colită ulcerativă; vezi de asemenea pct. 4.4)

Pentru alte reacții adverse grave cum sunt cancerul de col uterin sau cancerul mamar, vezi pct. 4.4.

#### *Interacțiuni*

Sângerări intermenstruale și/sau eșecul metodei contraceptive pot apare ca rezultat al interacțiunilor altor medicamente (inductori enzimatici) cu contraceptivele orale (vezi pct. 4.5).

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

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

#### 4.9 Supradozaj

Nu există informații cu privire la efecte toxice grave în caz de supradozaj. Pot apărea următoarele simptome: greață, vărsături și, în special la fete tinere, sângerări vaginale ușoare. Nu există antidot și în aceste cazuri trebuie administrat tratament simptomatic. În cazuri rare, poate fi necesară monitorizarea echilibrului hidro-electrolitic și a funcției hepatice.

### 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

#### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: hormonii sexuali și modulatorii sistemului genital, progesteroni și estrogeni, combinații fixe, codul ATC: G03AA15.

#### Mecanism de acțiune

Administrarea continuă a acetat de clormadinonă și etinilestradiol timp de 21 zile inhibă secreția hipofizară de FSH și LH și în acest mod, inhibă ovulația. Endometrul proliferază și suferă o transformare secretorie. Consistența mucusului cervical se modifică. Aceasta previne migrarea spermei în colul uterin și afectează motilitatea spermei.

Cea mai mică doză zilnică de acetat de clormadinonă pentru inhibarea completă a ovulației este de 1,7 mg. Doza totală pentru transformare endometrială este de 25 mg pe ciclu.

Acetatul de clormadinonă este un progesteron antiandrogenic. Efectul său este bazat pe capacitatea sa de a desprinde androgenii de pe receptorii lor și poate avea efecte benefice (de exemplu, controlul androgenilor endogeni și reducerea acneei sau a hirsutismului).

Datele extrase din șase studii extinse, non-intervenționale, au fost analizate pentru a evalua eficacitatea contraceptivă, evenimentele din cadrul ciclului menstrual, simptomele de dismenoree și reclamațiile privind afectarea pielii de către comprimatele filmate care conțin etinilestradiol 0,030 mg și acetat de clormadinonă 2 mg la adolescente și femei adulte care au utilizat un regim cu ciclu convențional sau extins. Datele extrase includ 60.508 femei (325.937,5 cicluri), iar rezultatele sunt prezentate în tabelul de mai jos:

<i>Parametru</i>	<i>adolescente</i>		<i>adulte</i>	
	<i>inițial</i>	<i>la ultimul control</i>	<i>inițial</i>	<i>la ultimul control</i>
<i>stabilitatea ciclului menstrual</i>	61,6%	81,8%	75,2%	83,3%
<i>sângerări intermenstruale</i>	29,3%	23,4%	33,8%	25%
<i>amenoree</i>	16,9%	4,2%	14,8%	4,8%
<i>reducere a intensității sângerării</i>	18,7%	0,8%	12,7%	1,2%

dismenoree	62,5%	26,6%	43,7%	18%
------------	-------	-------	-------	-----

La includerea în studiu, prevalența seboreei și acneei a fost de 73,7% la adolescente și 73,5% la adulte și a fost similară în cadrul sub-grupelor de vârstă, cu excepția adultelor cu vârsta  $\geq 35$  ani, unde a fost ușor mai redusă (66%). În cadrul fiecărui sub-grup, a fost o reducere semnificativă a tulburărilor la nivelul pielii în timpul perioadei de monitorizare. La ultimul control, doar 45,9% dintre adolescente și 47,3% din adulte au prezentat seboree și acnee.

Combi-nația de etinilestradiol și acetat de clormadinonă a avut ca rezultat o incidență foarte mică a sarcinilor, determinând un Indice Pearl practic de 0,34 [Interval de încredere (Î) 95% 0,27–0,42]:

- La adolescente: un Indice Pearl practic de 0,36 (Î 95% 0,22–0,55), un Indice Pearl teoretic de 0,09 (Î 95% 0,03–0,20), incluzând 75.761,75 cicluri.
- La adulte: un Indice Pearl practic de 0,33 (Î 95% 0,25–0,42), un Indice Pearl teoretic de 0,07 (Î 95% 0,04–0,12), incluzând 246.082,50 cicluri.

#### Eficacitate clinică

În studiile clinice în care s-a testat administrarea etinilestradiol 0,03 mg și acetat de clormadinonă 2 mg timp de 2 ani, la 1655 femei și în mai mult de 22000 cicluri menstruale, s-au produs 12 sarcini. În 7 cazuri, în perioada concepției au existat erori de administrare, afecțiuni concomitente care provoacă greață sau vărsături sau administrarea concomitentă a unor medicamente despre care se cunoște faptul că reduc efectul contraceptiv al medicamentelor contraceptive hormonale.

Indice Pearl	Număr de sarcini	Indice Pearl	Interval de încredere 95%
Utilizare obișnuită	12	0,698	[0,389; 1,183]
Utilizare perfectă	5	0,291	[0,115; 0,650]

Efectul comprimatelor filmate care conțin etinilestradiol 0,030 mg și acetat de clormadinonă 2 mg asupra acneei papulo-pustulare moderate a fost evaluat în cadrul unui studiu controlat cu placebo (6 cicluri de tratament, 251 femei) și al unui studiu controlat comparativ cu combinația etinilestradiol 0,030 mg și levonorgestrel 0,15 mg (12 cicluri de tratament la 200 femei). Principala variabilă privind eficacitatea a fost procentul de paciente care au prezentat răspuns la tratament, adică pacientele la care a apărut o reducere cu 50% a numărului de papule și/sau pustule pe jumătate din față între primul control medical și al 6-lea sau al 12-lea ciclu de tratament.

Comprimatele filmate care conțin etinilestradiol 0,030 mg și acetat de clormadinonă 2 mg au prezentat o rată a răspunsului terapeutic în privința acneei statistic semnificativ mai mare comparativ cu placebo (64,1% comparativ cu 43,7%). În privința seboreei, a apărut o reducere totală la al 6-lea ciclu de tratament la 41,5% dintre pacientele la care s-au administrat comprimate filmate care conțin etinilestradiol 0,030 mg și acetat de clormadinonă 2 mg comparativ cu 23,9% dintre pacientele la care s-a administrat placebo.

Comprimatele filmate care conțin etinilestradiol 0,030 mg și acetat de clormadinonă 2 mg au prezentat o rată a răspunsului terapeutic în privința acneei statistic semnificativ mai mare comparativ cu combinația etinilestradiol/levonorgestrel (59,4% comparativ cu 45,9%, în cadrul unei analize privind intenția de a trata).

În privința seboreei, a apărut o reducere totală la al 12-lea ciclu de tratament la 80% dintre pacientele la care s-au administrat comprimate filmate care conțin etinilestradiol 0,030 mg și acetat de clormadinonă 2 mg comparativ cu 76,2% dintre pacientele la care s-a administrat combinația etinilestradiol/levonorgestrel.

## **5.2 Proprietăți farmacinetice**

### Acetat de clormadinonă (ACM)

#### Absorbție

În urma administrării orale, ACM este absorbit rapid și aproape complet în organism.



Biodisponibilitatea sistemică a ACM este crescută și nu suferă efectul de prim pasaj hepatic (metabolizare presistemică). Concentrațiile plasmatice maxime sunt atinse după 1-2 ore.

#### Distribuție

Legarea ACM de proteinele plasmatice umane, în special albumină, depășește 95%. ACM nu prezintă afinitate de legare pentru SHBG (globulina care leagă hormonii sexuali) sau CBG (globulina care leagă corticosteroizii). ACM este depozitat în principal în țesutul adipos.

#### Metabolizare

Procesele diferite de reducere și oxidare și conjugarea la glucuronoconjugăți și sulfați produc metaboliți variați. Metaboliții principali în plasma umană sunt 3 $\alpha$ - și 3 $\beta$ -hidroxi-ACM, cu un timp biologic de înjumătățire plasmatic care nu diferă în mod esențial de ACM nemetabolizat. În urină, metaboliții apar în principal sub forma de conjugăți. Metaboliții 3-hidroxi prezintă activități antiandrogenice similare ACM. După scindare enzimatică, principalul metabolit este 2 $\alpha$ -hidroxi-ACM, pe lângă metaboliții 3-hidroxi și -dihidroxi.

#### Eliminare

CMA este eliminat din plasmă cu un timp mediu de înjumătățire plasmatică de aproximativ 34 ore (după o singură doză) și de aproximativ 36 - 39 ore (după doze multiple). După administrarea orală, CMA și metaboliții acestuia sunt excretați atât la nivel renal cât și prin materii fecale, în cantități aproximativ egale.

#### Etinilestradiol (EE)

##### Absorbție

EE este absorbit rapid și aproape complet după administrarea orală și concentrațiile plasmatice medii sunt atinse după 1,5 ore. În ceea ce privește conjugarea presistemică și efectul de prim pasaj metabolic la nivel hepatic, biodisponibilitatea absolută este de numai aproximativ 40% și suferă variații interindividuale semnificative (20-65%).

##### Distribuție

Concentrațiile plasmatice de EE raportate în literatură variază în mod considerabil. Aproximativ 98% din EE este legat de proteine plasmatice, aproape exclusiv de albumină.

##### Metabolizare

Asemănător estrogenilor naturali, EE este biotransformat (prin intermediul citocromului P-450) prin hidroxilare la nivelul inelului aromatic. Metabolitul principal este 2-hidroxi-EE, care este metabolizat în alți metaboliți și conjugăți. EE suferă un proces de conjugare presistemică atât la nivelul mucoasei intestinului subțire cât și la nivel hepatic. În urină sunt prezenți în principal glucuronoconjugăți iar în bilă și în plasmă sunt prezenți în principal sulfați.

##### Eliminare

Timpul mediu de înjumătățire plasmatică este de aproximativ 12-14 ore. EE se excretă pe cale renală și prin materii fecale în raport de 2:3. Sulfatul de EE se excretă în bilă după hidroliză sub acțiunea bacteriilor intestinale și intră în procesul de circulație enterohepatică.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Toxicitatea acută a estrogenilor este scăzută. Datorită diferențelor accentuate dintre speciile de animale experimentale și specia umană, rezultatele studiilor cu estrogeni la animale au numai o valoare predictivă limitată la om. Etinilestradiolul, un estrogen de sinteză utilizat frecvent în contraceptivele orale, prezintă efect letal asupra embrionului la animale de laborator chiar și în doze relativ scăzute; s-au observat anomalii ale tractului urogenital și fenomene de feminizare la feții de sex masculin. Se consideră că aceste efecte au specificitate de specie.

Acetatul de clormadinonă a prezentat efecte letale asupra embrionului la iepuri, șobolani și șoareci. În plus s-a observat teratogenitate la doze embriotoxice la iepuri și chiar la cea mai mică doză testată (1

mg/kg/zi) la șoareci. Nu este clară semnificația acestor date în cazul administrării la om.

Datele preclinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale privind toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea și potențialul carcinogen, cu excepția celor deja descrise în celelalte puncte ale RCP.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

*Comprimat filmat activ:*

Nucleu:

Lactoză monohidrat

Amidon de porumb

Povidonă K-30

Stearat de magneziu

Film:

Hipromeloză (tip 2910)

Lactoză monohidrat

Dioxid de titan (E 171)

Talc

Macrogol 6000

Propilenglicol

Oxid roșu de fer (E 172)

*Comprimat filmat placebo:*

Nucleu:

Lactoză monohidrat

Povidonă K-30

Crospovidonă tip A

Stearat de magneziu

Film:

Hipromeloză (tip 2910)

Lactoză monohidrat

Talc

Dioxid de titan (E 171)

Macrogol 6000

Propilenglicol

### **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 30 °C.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Cutie cu un blister din PVC-PVdC/Al a 28 comprimate filmate (21 comprimate filmate active și 7 comprimate filmate placebo).

Cutie cu 3 blistere din PVC-PVdC/Al a câte 28 comprimate filmate (21 comprimate filmate active și 7 comprimate filmate placebo).

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

#### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

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

Gedeon Richter România S.A.  
Str. Cuza Vodă, Nr. 99-105  
540306 Târgu-Mureș, România

### **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

12587/2019/01-02

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

Data primei autorizări: octombrie 2019

### **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Octombrie 2019

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