

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

KARISSA 75 micrograme/20 micrograme drajeuri

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare drajeu conține gestoden 75 micrograme și etinilestradiol 20 micrograme.

Excipienți cu efect cunoscut: lactoză monohidrat 37,165 mg, zahăr 19,66 mg.  
Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Drajeuri

Drajeuri rotunde, biconvexe, de culoare galben deschis.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Contracepție orală.

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

#### 4.2 Doze și mod de administrare

##### *Cum se administrează Karissa*

Drajeurile trebuie luate zilnic, aproximativ la aceeași oră, în ordinea indicată pe blister. Se ia câte un drajeu pe zi, 21 de zile consecutiv. Fiecare cutie ulterioară se va începe după un interval de 7 zile în care nu se administrează drajeurile, perioadă în care apare sângerarea de întrerupere. Această sângerare începe, de obicei, în ziua 2 sau 3 după ce a fost administrat ultimul drajeu și este posibil să nu se oprească înaintea începerii următoarei cutii.

##### *Cum se începe administrarea Karissa*

##### *Când nu s-au mai utilizat contraceptive hormonale în ultima lună*

Utilizarea drajeurilor trebuie începută în ziua 1 a ciclului menstrual natural al femeii (adică în prima zi a sângerării menstruale). Este posibilă începerea administrării drajeurilor și în ziua 2 până la 5, dar, în aceste cazuri, pe parcursul primului ciclu de administrare se recomandă utilizarea unei metode contraceptive de barieră în primele 7 zile de administrare a drajeurilor.

### *Trecerea de la alt contraceptiv oral combinat*

Femeia trebuie să înceapă administrarea Karissa în prima zi după administrarea ultimului comprimat activ utilizat anterior, dar nu mai târziu de prima zi după intervalul liber sau perioada placebo a comprimatelor contraceptive combinate utilizate anterior.

### *Trecerea de la o metodă contraceptivă bazată numai pe progestogen (pilule, injecții, implanturi)*

Femeia poate trece în orice zi de la medicamente care conțin numai progestogen. Primul drajeu trebuie luat în prima zi după oricare dintre medicamentele care conțin numai progestogen. Când se trece de la un implant, utilizarea Karissa trebuie inițiată în ziua îndepărtării implantului. Când se trece de la forma injectabilă, utilizarea Karissa trebuie inițiată atunci când trebuia efectuată noua injecție. În toate aceste cazuri, se recomandă să se utilizeze suplimentar o metodă de tip barieră pentru primele 7 zile de la începerea administrării comprimatelor.

### *După avort în primul trimestru de sarcină*

Femeia poate începe administrarea imediat. Odată ce începe administrarea, nu mai este nevoie să utilizeze metode contraceptive suplimentare.

### *După naștere sau avort în trimestrul al doilea de sarcină*

Pentru femeile care alăptează – vezi pct. 4.6.

Femeile trebuie sfătuite să înceapă administrarea drajeurilor din ziua 21 până în ziua 28 după naștere sau după un avort în al doilea trimestru de sarcină. Dacă se începe mai târziu, este recomandabilă folosirea unei metode contraceptive suplimentare (tip barieră) în primele 7 zile de administrare. Dacă în această perioadă a avut loc deja un contact sexual, trebuie mai întâi exclusă posibilitatea unei sarcini sau femeia trebuie să aștepte primul ciclu menstrual înainte de a începe utilizarea drajeurilor.

### *Drajeurile omise*

Dacă se întârzie administrarea oricărui drajeu mai puțin de 12 ore protecția contraceptivă nu este redusă. Femeia trebuie să ia comprimatul imediat ce își aduce aminte iar restul comprimatelor trebuie luate la ora obișnuită.

Dacă se întârzie administrarea oricărui drajeu mai mult de 12 ore, este posibil ca protecția contraceptivă să fie redusă. Există două reguli care trebuie urmate în cazul drajeurilor uitate:

1. Administrarea drajeului nu trebuie întreruptă niciodată mai mult de 7 zile.
2. Este necesară o perioadă de 7 zile de administrare neîntreruptă a drajeurilor pentru inhibarea axului hipotalamo-hipofizo-ovarian.

În funcție de caz, în practica medicală se pot face următoarele recomandări:

#### *Săptămâna 1*

Utilizatoarea trebuie să ia ultimul drajeu omis imediat ce și-a amintit, chiar dacă aceasta implică administrarea a două drajeuri în același timp. După aceea se va continua administrarea drajeurilor la ora obișnuită. Suplimentar, pentru următoarele 7 zile, trebuie să utilizeze o metodă contraceptivă de tip barieră, cum ar fi prezervativul. În cazul în care a avut un contact sexual în ultimele 7 zile, trebuie luată în considerare posibilitatea unei sarcini. Riscul de sarcină este cu atât mai mare cu cât s-au omis mai multe drajeuri și cu cât acest lucru se întâmplă mai aproape de intervalul obișnuit fără drajeuri.

#### *Săptămâna 2*

Utilizatoarea trebuie să ia ultimul drajeu omis imediat ce își aduce aminte, chiar dacă aceasta implică administrarea a două drajeuri în același timp. După aceea se va continua administrarea drajeurilor la ora obișnuită. Dacă drajeurile au fost administrate corect în primele 7 zile și apoi s-a omis o administrare, nu este necesară utilizarea unei metode contraceptive suplimentare. Totuși, în cazul în care s-a omis administrarea a mai mult de 1 drajeu se recomandă utilizarea unei metode contraceptive suplimentare în următoarele 7 zile.

### *Săptămâna 3*

Riscul reducerii protecției contraceptive este iminent datorită apropierii de intervalul liber. Cu toate acestea, reducerea protecției contraceptive poate fi prevenită prin ajustarea schemei de administrare a drajeurilor. În cazul în care pacienta urmează una din cele două proceduri prezentate mai jos, nu se impun măsuri contraceptive suplimentare, cu condiția ca în cele 7 zile care au precedat drajeul omis, femeia să fi luat corect toate drajeurile. Dacă nu a fost cazul, femeia trebuie sfătuită să folosească prima dintre cele două opțiuni și, de asemenea, să utilizeze măsuri contraceptive suplimentare în următoarele 7 zile.

1. Femeia trebuie să ia ultimul drajeu omis imediat ce își aduce aminte, chiar dacă aceasta implică administrarea a două drajeuri în același timp. După aceea, se va continua administrarea drajeurilor la ora obișnuită. Următoarea cutie va fi începută de îndată ce termină ultimul drajeu din cutia curentă; adică fără nicio pauză între ele. Este puțin probabil ca sângerarea de întrerupere să apară înainte de utilizarea completă a drajeurilor din a doua cutie, însă pot să apară pete de sânge sau sângerări neregulate în zilele în care sunt administrate drajeurile.
2. De asemenea, femeia poate fi sfătuită să întrerupă administrarea drajeurilor din cutia curentă. În acest caz, ea trebuie să păstreze un interval de până la 7 zile fără produs, incluzând în acest interval ziua în care a uitat drajeul, după care să continue cu următoarea cutie.

În cazul în care femeia omite administrarea mai multor drajeuri, iar ulterior nu apare sângerarea de întrerupere în primul interval fără produs, se poate lua în considerare posibilitatea unei sarcini.

### *Recomandări în caz de vărsături/diaree*

Dacă vărsăturile apar în decurs de 3-4 ore de la administrarea drajeului, absorbția poate fi incompletă. În acest caz, trebuie urmate recomandările anterioare privind drajeurile omise. Diareea poate reduce eficacitatea prin scăderea absorbției. Dacă femeia nu dorește să modifice schema obișnuită de utilizare a drajeurilor, atunci trebuie să utilizeze drajeuri suplimentare dintr-un alt blister.

### *Cum se schimbă sau se întârzie apariția sângerării menstruale*

În cazuri excepționale, menstruația poate fi întârziată urmând recomandările de mai jos.

Pentru a întârzia apariția menstruației, femeia trebuie să continue administrarea Karissa fără a mai respecta perioada fără produs. Amânarea apariției menstruației poate fi continuată după dorință până la terminarea drajeurilor din a doua cutie, dar nu mai mult de atât. În timpul în care menstruația este amânată pot să apară sângerări intermenstruale neregulate sau pete de sânge. Utilizarea normală a Karissa trebuie să revină la normal după perioada obișnuită de 7 zile fără produs.

Pentru a schimba apariția menstruației în altă zi a săptămânii decât cea obișnuită conform schemei de administrare a drajeurilor, femeia poate fi sfătuită să scurteze perioada fără produs cu câte zile dorește. Cu cât intervalul este mai scurt, cu atât este mai mare riscul ca menstruația să nu apară și să prezinte sângerări de întrerupere sau pete de sânge pe parcursul administrării următoarei cutii (la fel ca în cazul amânării menstruației).

## **4.3 Contraindicații**

Contraceptivele hormonale combinate (CHC) nu trebuie utilizate în următoarele condiții. Dacă una dintre afecțiunile prezentate apare pe perioada folosirii CHC, administrarea acestui produs trebuie oprită imediat:

- Prezența sau riscul de tromboembolism venos (TEV)
  - Tromboembolism venos – TEV prezent (tratată cu anticoagulante) sau în antecedente (de exemplu, tromboză venoasă profundă [TVP] sau embolie pulmonară [EP]);
  - Predispoziție cunoscută, ereditară sau dobândită, pentru tromboembolism venos, cum sunt rezistența la PCA [proteina C activată], (inclusiv factorul V Leiden), deficitul de antitrombină III, deficitul de proteina C, deficitul de proteină S;
  - Intervenție chirurgicală majoră cu imobilizare prelungită (vezi pct. 4.4);
  - Risc crescut de tromboembolism venos din cauza prezenței de factori de risc multipli

(vezi pct. 4.4);

- Afecțiuni cardiovasculare, adică afecțiuni cardiace, valvulopatie, tulburări de ritm cardiac;
- Prezența sau riscul de tromboembolism arterial (TEA)
  - Tromboembolismul arterial – tromboembolism arterial prezent, antecedente de tromboembolism arterial (de exemplu, infarct miocardic) sau o afecțiune prodromală (de exemplu, angină pectorală);
  - Boală cerebrovasculară – accident vascular cerebral prezent, antecedente de accident vascular cerebral sau o afecțiune prodromală (de exemplu, atac ischemic tranzitor (AIT));
  - Predispoziție cunoscută, ereditară sau dobândită, pentru tromboembolism arterial, cum sunt hiperhomocisteinemia sau anticorpii antifosfolipidici (anticorpi anticardiolipinici, anticoagulant lupic);
  - Antecedente de migrenă cu simptome neurologice focale;
  - Risc crescut de tromboembolism arterial din cauza prezenței de factori de risc multipli (vezi pct. 4.4) sau a prezenței unui factor de risc grav, cum ar fi:
    - diabet zaharat cu simptome vasculare
    - hipertensiune arterială severă
    - dislipoproteinemie severă;
- Patologie oculară de origine vasculară;
- Tumori maligne de sân diagnosticate sau suspectate;
- Tumori maligne de endometru sau alte neoplazii estrogen dependente diagnosticate sau suspectate;
- Afecțiuni hepatice recente sau severe, atât timp cât rezultatele testelor funcționale hepatice nu s-au normalizat;
- Prezență sau antecedente de tumori hepatice benigne sau maligne;
- Sângerări vaginale de etiologie necunoscută;
- Sarcină sau suspiciune de sarcină (vezi pct. 4.6);
- Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Este contraindicată administrarea Karissa 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**

###### Generale

Fumatul crește riscul de reacții adverse cardiovasculare grave provocate de utilizarea CHC. Acest risc crește odată cu vârsta și cu numărul de țigări fumate și este oarecum mai pronunțat la femeile cu vârsta peste 35 de ani. Tuturor femeilor ce utilizează CHC, trebuie să li se recomande în mod ferm să nu fumeze. Pentru femeile cu vârsta peste 35 de ani, fumătoare, trebuie luate în considerare alte metode contraceptive.

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 Karissa.

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

###### Tulburări vasculare

##### **Riscul de tromboembolism venos (TEV)**

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

**Medicamentele care conțin levonorgestrel, norgestimat sau noretisteron sunt asociate cu cel mai**

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

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

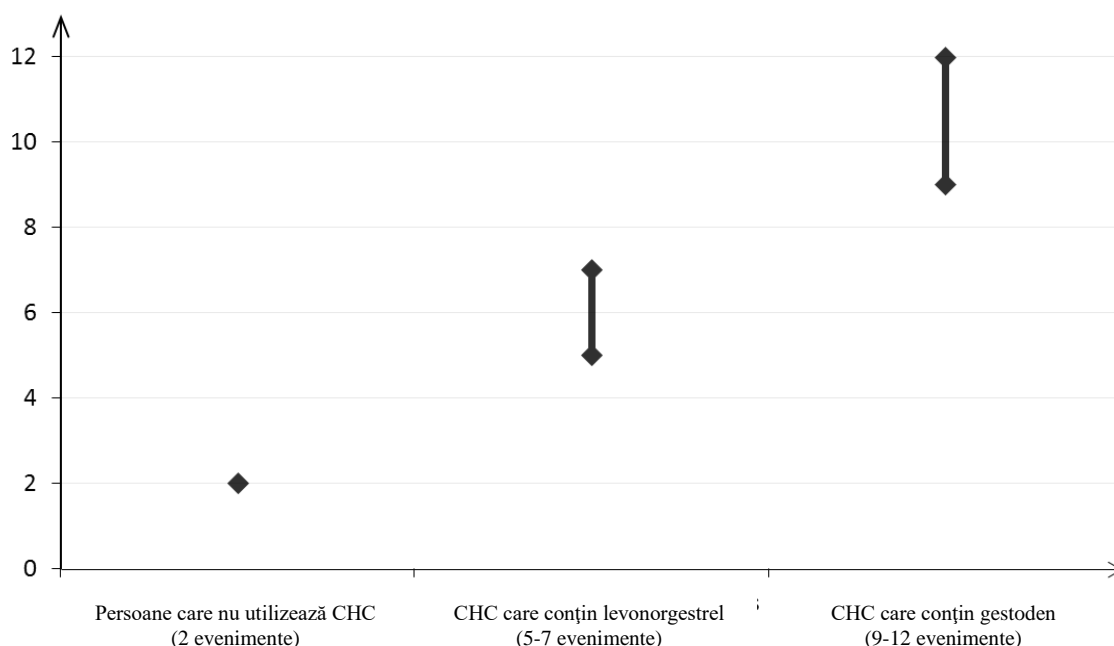
Se estimează<sup>1</sup> că din 10000 femei care utilizează un CHC care conține gestoden, la un număr cuprins între 9 și 12 femei va apărea TEV în decurs de un an; aceasta comparativ cu aproximativ 6<sup>2</sup> femei dintre cele care utilizează un CHC care conține levonorgestrel.

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

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

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

Număr de evenimente  
de TEV



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

### Factori de risc de TEV

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

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

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).

Karissa 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 <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 Karissa.
Prezența antecedentelor heredocolaterale (de exemplu, tromboembolism venos prezent vreodată la un frate/o soră sau la vreunul dintre părinți, în special la o vârstă relativ tânără, înainte de vârsta de 50 ani).	Dacă se suspectează o predispoziție ereditară, femeia trebuie trimisă la un specialist pentru recomandări înainte de a se decide în legătură cu utilizarea oricărui CHC.
Alte afecțiuni medicale asociate cu TEV.	Cancer, lupus eritematos sistemic, sindrom hemolitic uremic, boală intestinală inflamatorie cronică (boală Crohn sau colită ulcerativă) și anemie falciformă
Înaintarea în vârstă.	În special vârsta peste 35 ani.

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

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

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

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

Simptomele trombozei venoase profunde (TVP) pot include:

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

tegumentului de la nivelul membrului inferior.

Simptomele de embolie pulmonară (EP) pot include:

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

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

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

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

### **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). Karissa 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	Diabetul zaharat, hiperhomocisteinemia, cardiopatia

evenimente adverse de natură vasculară	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:

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

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

Simptomele infarctului miocardic (IM) pot include:

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

Atunci când se ia în considerare raportul risc/beneficiu, medicul trebuie să ia în calcul faptul că un tratament adecvat al unei afecțiuni medicale poate reduce riscul asociat de tromboză și că riscul asociat cu sarcina este mai mare decât cel asociat cu folosirea CHC.

### **Tumori**

#### *Cancer cervical*

În unele studii epidemologice, a fost semnalată creșterea riscului de cancer de col uterin la femeile ce utilizează pe termen lung CHC, dar continuă să existe controverse cu privire la măsura în care această constatare poate fi atribuită efectelor comportamentului sexual sau ale altor factori, cum ar fi virusul papiloma uman (HPV).

#### *Cancer mamar*

O meta-analiză a 54 de studii epidemiologice a arătat că la femeile care utilizează contraceptive orale combinate, există o creștere ușoară a riscului relativ (RR = 1,24) de dezvoltare a cancerului mamar. Riscul crescut se diminuează gradat, pe o perioadă de 10 ani de la oprirea utilizării CHC. Deoarece cancerul mamar este o afecțiune rară la femeile cu vârsta sub 40 de ani, creșterea numărului de cazuri de cancer mamar diagnosticat la utilizatoarele actuale sau anterioare de CHC este mică, comparativ cu riscul de cancer mamar pe tot parcursul vieții.

Aceste studii nu prezintă dovezi pentru a stabili o relație cauzală. Modelul observat de risc crescut poate fi determinat de o diagnosticare precoce a cancerului mamar la utilizatoarele de CHC, de efectele biologice ale CHC sau de o combinație a celor două.

#### *Tumori hepatice*

Au fost raportate cazuri de tumori hepatice benigne și maligne la utilizatoarele de CHC. Aceste tumori au determinat în cazuri izolate, hemoragii intraabdominale, care pun viața în pericol. Tumora hepatică trebuie luată în considerare în diagnosticul diferențial atunci când apar dureri severe în partea superioară a abdomenului, hepatomegalie sau semne de hemoragie intraabdominală, la femeile care folosesc CHC.



### Alte afecțiuni

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.

Femeile la care apare depresie severă în timpul utilizării de CHC trebuie să întrerupă administrarea CHC și să fie sfătuite să utilizeze o metodă contraceptivă alternativă în timp ce se încearcă să se afle dacă simptomele sunt cauzate de CHC. Femeile care au prezentat episoade de depresie severă în trecut trebuie monitorizate cu atenție și să întrerupă utilizarea CHC dacă reapar simptomele depresiei.

Femeile diagnosticate cu hipertrigliceridemie, sau cu antecedente heredocolaterale de hipertrigliceridemie, pot prezenta un risc crescut de pancreatită în timpul utilizării CHC.

În caz de insuficiență hepatică acută sau cronică, utilizarea Karissa trebuie întreruptă, până în momentul în care valorile testelor funcționale hepatice revin în limita valorilor normale. La pacientele cu insuficiență hepatică, metabolizarea hormonilor steroizi poate fi redusă.

Femeile diagnosticate cu hiperlipidemie trebuie strict monitorizate în timpul utilizării CHC.

Deși a fost raportată o ușoară creștere a tensiunii arteriale la femeile care utilizează CHC, creșterile clinic semnificative ale tensiunii arteriale sunt rare. Dacă în timpul utilizării CHC apare hipertensiune arterială persistentă, manifestă clinic, utilizarea CHC trebuie întreruptă și hipertensiunea trebuie tratată. Când se consideră necesar, administrarea CHC poate fi reluată, dacă valorile tensiunii arteriale se normalizează sub tratament antihipertensiv.

A fost raportată apariția sau agravarea următoarelor afecțiuni, atât în timpul sarcinii cât și în timpul utilizării CHC, dar dovezile unei relații de cauzalitate sunt neconcludente: icter și/sau prurit asociate cu colestază, formarea de calculi la nivelul veziculei biliare, porfirie, lupus eritematos sistemic, sindrom uremic hemolitic, coree Sydenham, herpes gestațional, diminuarea auzului determinată de otoscleroză.

CHC pot influența rezistența periferică la insulină și toleranța la glucoză. În consecință, pacientele cu diabet zaharat trebuie strict monitorizate în timpul utilizării CHC.

Boala Crohn și colita ulceroasă au fost asociate cu utilizarea de contraceptive hormonale combinate.

Poate să apară cloasmă, în special la femeile cu antecedente de cloasmă gravidică. Femeile cu predispoziție la cloasmă, trebuie să evite expunerea la razele solare sau la raze ultraviolete în timpul utilizării CHC.

Au fost raportate cazuri de tromboză retiniană asociată folosirii CHC. Administrarea CHC trebuie întreruptă dacă apare un simptom inexplicabil de pierdere parțială sau totală a vederii sau dacă apare exoftalmie sau diplopie, papilo-edem sau dacă apar tulburări vasculare retiniene.

Preparatele pe bază de plante care conțin sunătoare (*Hypericum perforatum*) nu trebuie utilizate în timp ce se administrează Karissa, datorită riscului scăderii concentrațiilor plasmaticice și al reducerii efectelor clinice ale Karissa (vezi pct. 4.5).

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

Înainte de inițierea sau reinstituirea utilizării Karissa, trebuie efectuată o anamneză completă (incluzând antecedentele heredocolaterale) și trebuie exclusă prezența unei sarcini. Trebuie măsurată tensiunea arterială și trebuie efectuat un examen fizic, ghidat de contraindicații (vezi pct. 4.3) și atenționări (vezi pct. 4.4). Este important să se atragă atenția femeii asupra informațiilor despre tromboza venoasă sau arterială, inclusiv riscul Karissa 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 contraceptivelor orale poate fi redusă în cazul omiterii drajeurilor sau vărsăturilor (vezi pct. 4.2) sau în cazul administrării concomitente a altor medicamente (vezi pct. 4.5).

### **Reducerea controlului menstruației**

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

Dacă sângerările neregulate persistă, poate fi luată în considerare administrarea de CHC cu un conținut mai ridicat de hormoni. Dacă sângerările neregulate apar după cicluri anterioare regulate, trebuie luate în considerare cauze ne hormonale și sunt indicate măsuri adecvate de diagnostic care să excludă prezența malignității sau sarcina.

La unele femei, sângerarea de întrerupere poate să nu apară pe parcursul intervalului de pauză. Dacă drajeurile au fost utilizate conform indicațiilor de la pct. 4.2, este puțin posibil ca femeia să fie însărcinată. Totuși, dacă drajeurile nu au fost administrate în conformitate cu aceste recomandări, înainte de prima sângerare de întrerupere care nu s-a produs sau dacă nu s-au produs două sângerări de întrerupere, trebuie exclusă existența unei sarcini înainte de a continua administrarea CHC.

### **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).

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

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

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

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

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

### Interacțiuni farmacodinamice

Utilizarea concomitent cu medicamente care conțin ombitasvir/paritaprevir/ritonavir și dasabuvir, împreună cu sau fără ribavirin poate cauza creșterea riscului de creșteri ale valorilor ALAT (vezi pct. 4.3 și 4.4). Ca urmare, utilizatoarele Karissa 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 Karissa poate fi reluată după 2 săptămâni de la terminarea tratamentului cu acest regim terapeutic combinat.

### Interacțiuni farmacocinetice

## Efectele altor medicamente asupra Karissa

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 suplimentară administrării COC. Metoda de barieră trebuie utilizată pe toată perioada administrării concomitente a tratamentului medicamentos și încă 28 zile după întreruperea utilizării acestuia. Dacă tratamentul medicamentos depășește perioada de administrare a comprimatelor din blisterul de COC, administrarea următorului blister de COC trebuie începută imediat după acesta, fără a mai păstra intervalul obișnuit fără comprimate.

### *Tratamentul pe termen lung*

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

Următoarele interacțiuni au fost raportate în literatura de specialitate.

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

Barbiturice, bosentan, carbamazepină, fenitoină, primidonă, fenilbutazonă, dexametazonă, rifampicină, rifabutină și medicamentele împotriva infecției cu HIV ritonavir, nevirapină și efavirenz și, de asemenea, posibil: felbamat, griseofulvină, oxcarbazepină, topiramate, modafinil 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.

Alte exemple de substanțe active care pot cauza reducerea concentrațiilor plasmatice ale etinilestradiolului:

Orice substanță care reduce timpul de tranzit gastro-intestinal și, ca o consecință, absorbția (de exemplu laxative).

Exemple de substanțe care pot cauza creșterea concentrațiilor plasmatice ale etinilestradiolului:

- Atorvastatină
- Inhibitori competitivi pentru sulfatarea de la nivelul peretelui gastro-intestinal, cum sunt acidul ascorbic (vitamina C) și paracetamolul
- Substanțe care inhibă izoenzimele citocromului P450 3A4, cum sunt indinavir, fluconazol,

voriconazol și troleandomicină.

### Efectele Karissa asupra altor medicamente

Contraceptivele orale pot influența metabolizarea anumitor alte substanțe active. Ca urmare, concentrația plasmatică și concentrațiile tisulare ale acestora poate crește (de exemplu ciclosporina, teofilina, corticosteroidii) sau poate scădea (de exemplu lamotrigina, valproat).

#### Tizanidină

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

#### Levotiroxină

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

### Alte forme de interacțiune

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

S-a raportat că utilizarea de contraceptive orale la pacientele care urmează tratament cu flunarizină determină creșterea riscului de apariție a galactoreei.

#### *Teste de laborator*

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 corticosteroidii 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

Karissa nu este indicată în timpul sarcinii. Dacă sarcina apare în timpul tratamentului cu Karissa, administrarea acesteia trebuie întreruptă imediat.

Datele privind sarcinile expuse la gestoden sunt relativ limitate și nu permit tragerea unor concluzii privind efectele negative ale gestodenui asupra sarcinii, sănătății fătului sau a nou-născutului. Până în prezent, nu sunt disponibile date epidemiologice relevante.

Studiile la animale nu indică efecte negative directe sau indirecte asupra sarcinii, dezvoltării embrionare/fetale, parturii și dezvoltării postnatale (vezi pct. 5.3).

Majoritatea studiilor epidemiologice nu au demonstrat niciun risc crescut de defecte la naștere la copii născuți din mame care au utilizat CHC înainte sarcinii și niciun efect teratogen în cazul în care CHC au fost utilizate în mod inadecvat, în fazele incipiente ale sarcinii. Cu toate acestea, pe baza activității hormonale ale componentelor active, efectele negative ale componentelor active asupra dezvoltării embrio-fetale nu pot fi complet excluse.

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

### Alăptarea

Alăptarea poate fi influențată de steroizii contraceptivi deoarece aceștia pot reduce cantitatea și pot modifica compoziția laptelui matern. De aceea, în general, utilizarea steroizilor contraceptivi nu trebuie recomandată, până când se întrerupe alăptarea. Cantități mici de steroizi contraceptivi și/sau metaboliții acestora pot fi excretați în laptele matern, dar nu s-a demonstrat în mod clar că acest lucru

afectează în mod negativ starea de sănătate a copilului.  
Karissa nu trebuie utilizată în timpul alăptării.

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

Karissa are un efect neglijabil sau nu are niciun efect asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

#### 4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse foarte frecvente raportate (>1/10) sunt: sângerări neregulate, greață, creștere în greutate, sensibilitatea sânilor și cefalee. Acestea apar, de obicei, la inițierea tratamentului și sunt tranzitorii.

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente ≥1/10	Frecvente ≥1/100 și <1/10	Mai puțin frecvente și rare ≥1/10000 și <1/1000	Foarte rare <1/10000)	Frecvență necunoscută
<b>Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)</b>			Cancer de sân Adenom hepatic Neoplasm hepatic malign Carcinom cervical		
<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>			Reacții anafilactice/ anafilactoide incluzând cazuri foarte rare de urticarie, edem angioneurotic și reacții severe însoțite de simptome respiratorii sau circulatorii Lupus eritematos sistemic	Agravare a sindromului de lupus eritematos sistemic	
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>		Retenție de lichide	Hiperlipidemie Schimbări în apetitul alimentar (creștere sau scădere)	Agravare a porfiriei	
<b>Tulburări psihice</b>		Tulburări de libido Modificări de dispoziție incluzând depresie Nervozitate			
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>	Cefalee	Migrene Amețeli	Coreea	Agravare a coreei	
<b>Tulburări oculare</b>		Tulburări ale corneei Tulburări de vedere	Intoleranță la lentile de contact	Nevrită optică,* tromboză vasculară retiniană	

<b>Tulburări acustice și vestibulare</b>			Otoscleroză		
<b>Tulburări vasculare</b>			Hipertensiune arterială Trombo embolism venos Trombo embolism arterial Embolism	Agravarea venelor varicoase	
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>	Greață	Dureri abdominale	Vărsături Pancreatită Crampe abdominale Balonare	Colită ischemică	
<b>Tulburări hepatobiliare</b>				Tulburări biliare incluzând colelitiază**	Leziuni hepatobiliare (de ex. hepatită, funcție hepatică anormală)
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>		Acnee	Cloasmă (melasmă) care poate persista Hirsutism Alopecie Erupții cutanate tranzitorii Eritem nodos	Eritem polimorf	
<b>Tulburări renale și ale căilor urinare</b>				Sindrom hemolitic uremic	
<b>Tulburări ale aparatului genital și sânului</b>	Menstruație neregulată Sensibilitate la nivelul sânilor	Amenoree Hipomenoree Mărire a sânilor Galactoree Dismenoree Modificări ale sângerărilor menstruale Modificări ale ectropionului și secreției cervicale			
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>		Iritabilitate			

<b>Investigații diagnostice</b>	Creștere în greutate	Modificări ale greutateii corporale (creștere sau scădere)	Frotiu vaginal anormal Modificări ale lipidelor plasmatic, incluzând hipertrigliceridemie Scădere a concentrațiilor plasmatic de folat***		
---------------------------------	----------------------	--	---	--	--

\* Nevrita optică poate duce la pierderea parțială sau totală a vederii

\*\* CHC pot agrava afecțiunile biliare pre-existente și pot accelera apariția acestor afecțiuni la femeii asimptomatice anterior.

\*\*\* Valorile plasmatic de folat pot fi reduse de tratamentul cu CHC. Aceasta poate avea semnificație clinică în cazul în care femeia rămâne gravidă la scurt timp de la întreruperea tratamentului cu CHC.

#### Descrierea reacțiilor adverse selectate

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

La utilizatoarele de CHC, au fost raportate următoarele reacții adverse grave, vezi pct. 4.3 și 4.4:

- Cancer de col uterin
- Tumori hepatice
- Afecțiuni cutanate și subcutanate: cloasmă

#### *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).

Frecvența diagnosticării cancerului mamar este foarte ușor crescută la femeile care utilizează CHC. Deoarece cancerul mamar este rar la femeile cu vârsta sub 40 de ani, numărul mai mare de cazuri de cancer mamar diagnosticat este mic, în comparație cu riscul general de cancer mamar. Nu se cunoaște relația cauzală cu utilizarea CHC. Pentru informații suplimentare, vezi pct. 4.3 și 4.4.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

## **4.9 Supradozaj**

Nu au fost raportate efecte nocive severe după supradozaj. Simptomele ce pot să apară în caz de supradozaj sunt: greață, vărsături și sângerări vaginale. Nu există antidot specific, tratamentul trebuie să fie simptomatic.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: hormoni contraceptivi de uz sistemic  
Codul ATC: G03 AA10.

Efectul contraceptiv al CHC se bazează pe interacțiunea dintre diferiți factori, între care cei mai importanți sunt inhibarea ovulației și schimbarea secreției cervicale. În afara protecției împotriva unei sarcini, medicamentele contraceptive au și alte efecte pozitive care trebuie luate în calcul împreună cu cele negative pentru a hotărî asupra metodei de control a sarcinii. Ciclul este mai regulat, menstruația este adesea mai puțin dureroasă iar sângerarea mai mică. Acest din urmă aspect poate avea ca rezultat o scădere a apariției deficienței de fier. În afara de acest lucru, pentru doze mai mari de medicamente contraceptive (50 mcg etinilestradiol), există dovezi ale reducerii riscului apariției de tumori mamare fibrochistice, chisturi ovariene, afecțiuni pelviene inflamatorii, sarcină ectopică și cancer endometrial și ovarian. Rămâne să fie confirmat dacă aceasta se aplică și pentru doze mai mici de contraceptive.

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

### *Gestoden*

#### Absorbție

Gestodenul administrat oral este absorbit rapid și complet. Concentrațiile plasmatice maxime de aproximativ 4 ng/ml sunt atinse la aproximativ 1 oră după administrarea unei singure doze. Biodisponibilitatea este de aproximativ 99%.

#### Distribuție

Gestodenul se leagă de albumina serică și de globulina de legare a hormonilor sexuali (SHBG). Numai 1-2% din concentrația plasmatică totală a gestoden este reprezentată de steroizi liberi, 50-70% fiind legat de SHBG. Creșterea SHBG, indusă de etinilestradiol, influențează distribuția proteinelor plasmatice, ceea ce duce la o creștere a fracției legate de SHBG și o reducere a fracției legate de albumină. Volumul mediu aparent de distribuție al gestodenului este 0,7 l/kg.

#### Metabolizare

Gestodenul este metabolizat complet pe căile metabolice steroidiene cunoscute. Rata medie a clearance-ului metabolic din plasmă este de 0,8 ml/min/kg. Nu a fost descoperită niciun fel de interacțiune cu etinilestradiolul co-administrat.

#### Eliminare

Concentrațiile plasmatice ale gestodenului scad în două faze. Faza finală a eliminării este caracterizată de un timp de înjumătățire de 20-28 de ore. Gestodenul nu este excretat. Doar metaboliții sunt excretați, într-un raport urină:bilă de 6:4. Timpul de înjumătățire prin eliminare a metabolitului este de aproximativ o zi.

#### Condiții la starea de echilibru

Farmacocinetica gestodenului este influențată de valorile plasmatice ale SHBG, care cresc până la aproximativ de 3 ori în condițiile asocierii cu etinilestradiol. După ingerarea zilnică, concentrațiile plasmatice ale gestodenului cresc până la de aproximativ 4 ori față de doza unică și ating starea de echilibru în cea de-a doua parte a ciclului de tratament.

### *Etinilestradiol*

#### Absorbție

Etinilestradiolul administrat oral se absoarbe rapid și complet. Concentrațiile plasmatice maxime de aproximativ 80 pg/ml sunt atinse într-un interval de 1-2 ore. Biodisponibilitatea absolută, ca rezultat al conjugării presistemice și metabolizării la nivelul primului pasaj hepatic este de aproximativ 60%.

#### Distribuție

Etinilestradiolul este legat în proporție mare, dar nespecific, de albumina serică (aproximativ 98,5%) și determină o creștere a concentrațiilor plasmatice de SHBG. S-a observat un volum aparent de distribuție de 5 l/kg.

#### Metabolizare



Etinilestradiolul este supus conjugării presistemice atât în mucoasa intestinului subțire, cât și la nivelul ficatului. Etinilestradiolul este metabolizat în principal prin hidroxilare aromatică, dar se formează o varietate mare de metaboliți hidroxilați și metilați, iar aceștia sunt prezenți sub formă de metaboliți liberi și metaboliți conjugați cu glucorinide și sulfat. Rata clearance-ului metabolic al etinilestradiolului este de aproximativ 5 ml/min/kg.

#### Eliminare

Concentrațiile plasmatice de etinilestradiol scad în două faze, faza de eliminare terminală fiind caracterizată de un timp de înjumătățire plasmatică de aproximativ 24 ore. Etinilestradiolul nu este excretat, doar metaboliții sunt excretați, aceasta realizându-se într-un raport urină:bilă de 4:6. Timpul de înjumătățire plasmatică al excreției metaboliților este de aproximativ 1 zi.

#### Condiții la starea de echilibru

Concentrația plasmatică la starea de echilibru este atinsă după 3-4 zile, și concentrațiile plasmatice sunt cu 30-40% mai mari decât cele obținute după o singură doză.

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

Studiile de toxicitate la animale pentru estimarea riscului la om au fost efectuate pentru ambii componenți ai preparatului, etinilestradiol și gestoden, precum și pentru combinația dintre cele două. Nu au fost observate efecte care să indice riscuri neașteptate la om în timpul studiilor de toleranță sistemică după administrare repetată.

Studiile de toxicitate după doze repetate pe termen lung nu au indicat niciun potențial carcinogen în cazul utilizării la om a medicamentului în doze terapeutice. Cu toate acestea, trebuie reținut că steroizii sexuali pot stimula creșterea anumitor tumori și țesuturi hormono-dependente.

Studiile asupra embriotoxicității și teratogenității etinilestradiolului și evaluarea efectelor combinației asupra fertilității animalelor părinți, a dezvoltării fetale, a lactației și a abilității de reproducere nu au indicat vreun risc de reacții adverse la om, în cazul dozelor de medicament recomandate. Studiile *in vitro* și *in vivo* nu au demonstrat un potențial mutagenic.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Nucleu

Edetat de sodiu și calciu

Stearat de magneziu

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Polividonă K-30

Amidon de porumb

Lactoză monohidrat.

#### Strat de drajefiere

Galben de chinolină (E 104)

Povidonă K-90

Dioxid de titan C.I. 77891 (E 171)

Macrogol 6000

Talc

Carbonat de calciu

Zahăr.

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani

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

A se păstra la temperaturi sub 25 °C, în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină și umiditate.

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

Cutie cu un blister din PVC-PVdC/Al a 21 drajeuri, introdus în pungă de Al.

Cutie cu 3 blistere din PVC-PVdC/Al a câte 21 drajeuri, introduse în pungă de Al.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Fără cerințe speciale.

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

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

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út. 19-21

H-1103 Budapesta, Ungaria

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

11853/2019/01-02

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

Data primei autorizări: Decembrie 2004

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Mai 2019

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Mai 2019