

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Midiana Zilnic 3 mg/0,03 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține drospirenonă 3 mg și etinilestradiol 0,03 mg.

Excipienți cu efect cunoscut: fiecare comprimat filmat conține lactoză monohidrat 48,17 mg și lecitină din soia 0,070 mg.

Comprimate filmate placebo (inactive):
Comprimatul nu conține substanțe active.

Excipienți cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat filmat conține lactoză anhidră 37,26 mg și galben amurg 0,003 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Comprimatul activ este comprimat filmat rotund, biconvex, de culoare albă sau aproape albă, cu diametrul de aproximativ 6 mm, marcat pe o față cu „G63”, iar cealaltă față este nemarcată.

Comprimatul placebo este comprimat filmat rotund, biconvex, de culoare verde, cu diametrul de aproximativ 6 mm, nemarcat.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Contracepție orală.

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

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Cum se utilizează Midiana Zilnic

Comprimatele trebuie administrate în fiecare zi, la aproximativ aceeași oră, dacă este necesar cu puțin lichid, în ordinea indicată pe blister. Administrarea comprimatelor este continuă. Se administrează câte un comprimat zilnic, timp de 28 zile consecutiv. Fiecare blister ulterior se începe în ziua succesivă administrării ultimului comprimat din blisterul precedent. Sângerarea de întrerupere apare, de obicei,

la 2-3 zile după inițierea administrării comprimatelor placebo și este posibil să nu se oprească înaintea începerii următorului blister.

Cum se începe tratamentul cu Midiana Zilnic

- În cazul în care nu s-a utilizat anterior contracepție hormonală (în ultima lună)

Administrarea comprimatelor trebuie inițiată din prima zi a ciclului menstrual (adică prima zi de sângerare menstruală).

- În cazul în care se trece de la un contraceptiv hormonal combinat (contraceptiv oral combinat (COC), inel vaginal, plasure transdermic)

Femeia trebuie să înceapă administrarea Midiana Zilnic preferabil în ziua următoare după administrarea ultimului comprimat activ (ultimul comprimat care conține substanțe active) din COC utilizat anterior, dar nu mai târziu de ziua următoare intervalului obișnuit în care nu s-au administrat comprimate sau în care s-au administrat comprimate placebo, din cadrul tratamentului anterior cu COC.

În cazul în care femeia a utilizat inel vaginal sau plasure transdermic, administrarea Midiana Zilnic trebuie să înceapă, de preferat, în ziua îndepărtării acestora, dar nu mai târziu de data când ar fi trebuit să se efectueze următoarea aplicare.

- În cazul în care se trece de la o metodă contraceptivă numai cu progestativ (comprimat care conține numai progestativ, soluții injectabile, implant) sau de la un dispozitiv intrauterin (DIU) cu eliberare de progestativ.

Femeia poate să treacă oricând de la administrarea unui comprimat care conține numai Midiana Zilnicprogestativ (de la un implant sau un DIU în ziua în care acesta este îndepărtat sau de la administrarea unei forme injectabile, în ziua în care este programată următoarea injecție) dar, în toate aceste cazuri, se recomandă utilizarea unor metode suplimentare de contracepție în primele 7 zile de la începerea administrării comprimatului.

- După avort în primul trimestru de sarcină

Femeia poate începe imediat administrarea Midiana Zilnic . Când se procedează astfel, pacienta nu trebuie să folosească metode contraceptive suplimentare.

- După naștere sau un avort în al doilea trimestru de sarcină

Femeile trebuie să înceapă administrarea Midiana Zilnic din ziua 21 până la ziua 28 după naștere sau după avortul din trimestrul doi de sarcină. Când administrarea este inițiată mai târziu, femeia trebuie sfătuită să folosească o metodă contraceptivă suplimentară tip barieră în primele 7 zile de administrare a comprimatelor. Totuși, dacă a avut loc un contact sexual înainte de începerea administrării contraceptivelor orale combinate (COC), trebuie mai întâi exclusă sarcina sau pacienta va aștepta prima sângerare menstruală.

Pentru femeile care alăptează vezi pct. 4.6.

Abordarea terapeutică în cazul comprimatelor omise

Comprimatele verzi sunt comprimate placebo; din această cauză, omiterea lor poate fi ignorată. Cu toate acestea, ele trebuie eliminate, pentru a se evita prelungirea accidentală a intervalului de utilizare a comprimatelor placebo. Următoarele recomandări se referă numai la comprimatele active albe omise:

Dacă utilizatoarea întârzie administrarea oricărui comprimat cu **mai puțin de 12 ore**, protecția contraceptivă nu este redusă. Pacienta trebuie să administreze comprimatul cât mai curând posibil, imediat ce și-a amintit, utilizând următorul comprimat la ora obișnuită.

Dacă utilizatoarea întârzie administrarea oricărui comprimat cu **mai mult de 12 ore**, protecția contraceptivă poate fi redusă. Abordarea terapeutică în cazul comprimatelor omise se poate baza pe următoarele două reguli de bază:

1. administrarea comprimatelor nu trebuie întreruptă niciodată mai mult de 7 zile;
2. pentru a realiza supresia adecvată a axului hipotalamo-hipofizo-ovarian sunt necesare 7 zile de administrare neîntreruptă.

În concordanță cu acestea, pot fi luate următoarele recomandări:

- *Săptămâna 1*

Femeia trebuie să utilizeze comprimatul omis imediat ce își amintește, chiar dacă aceasta înseamnă să administreze două comprimate odată. Ulterior, va administra celelalte comprimate la ora obișnuită. În plus, în următoarele 7 zile trebuie utilizată o altă metodă contraceptivă tip barieră, cum este prezervativul. Dacă în cele 7 zile precedente a avut loc un contact sexual neprotejat, trebuie luată în considerare posibilitatea unei sarcini. Riscul de sarcină este cu atât mai mare cu cât s-au omis mai multe comprimate și cu acestea sunt mai aproape de intervalul de administrare a comprimatelor placebo.

- *Săptămâna a 2-a*

Femeia trebuie să utilizeze comprimatul omis imediat ce-și amintește, chiar dacă aceasta înseamnă să administreze două comprimate odată. Ulterior, va administra celelalte comprimate la ora obișnuită. Presupunând că femeia a utilizat corect comprimatele în primele 7 zile și apoi a omis o administrare, nu este nevoie să folosească o metodă contraceptivă suplimentară. Totuși, dacă a omis mai mult de un comprimat, pacienta trebuie sfătuită să folosească o metodă contraceptivă suplimentară în următoarele 7 zile.

- *Săptămâna a 3-a*

Riscul reducerii eficienței este iminent, din cauza apropierii intervalului următor de 7 zile de administrare a comprimatelor placebo. Totuși, prin ajustarea schemei de administrare a comprimatelor poate fi prevenită reducerea protecției contraceptive. Prin respectarea uneia dintre cele două opțiuni de mai jos, nu mai este nevoie să se folosească o metodă contraceptivă suplimentară, cu condiția ca în cele 7 zile care au precedat doza omisă pacienta să fi utilizat corect toate comprimatele. Dacă nu s-a procedat în acest mod, femeia trebuie să urmeze prima dintre aceste două opțiuni și, de asemenea, să folosească o metodă suplimentară de protecție pentru următoarele 7 zile.

1. Utilizatoarea trebuie să ia ultimul comprimat omis imediat ce își aduce aminte, chiar dacă aceasta implică administrarea a două comprimate în același timp. După aceea se va continua administrarea comprimatelor la ora obișnuită, până la epuizarea comprimatelor active. Ultimele 7 comprimate, verzi (comprimate placebo), trebuie eliminate. Următorul blister trebuie început imediat. Este puțin probabil ca utilizatoarea să prezinte o sângerare de întrerupere înainte de utilizarea completă a comprimatelor active din al doilea blister, însă pot să apară pete sau sângeri intermenstruale în zilele în care sunt administrate comprimatele.
2. De asemenea, femeia poate fi sfătuită să întrerupă administrarea comprimatelor active din blisterul utilizat. În acest caz ea trebuie să utilizeze comprimatele verzi (comprimate placebo) timp de până la 7 zile, incluzând zilele în care a omis să ia comprimatele, și apoi să continue cu blisterul următor.

Dacă pacienta a omis administrarea comprimatelor și ulterior nu a mai prezentat sângerarea de întrerupere în timpul intervalului de administrare a comprimatelor placebo, trebuie luată în considerare posibilitatea unei sarcini.

Recomandări în cazul tulburărilor gastro-intestinale

În caz de tulburări gastro-intestinale severe (de exemplu vărsături sau diaree), absorbția poate să nu fie completă și trebuie utilizate măsuri de contracepție suplimentare.

Dacă apar vărsături la 3-4 ore de la administrarea comprimatului activ, trebuie utilizat un alt comprimat activ (de înlocuire) cât mai curând posibil. Noul comprimat trebuie administrat, dacă este posibil, în mai puțin de 12 ore, față de ora obișnuită de administrare a comprimatului. În cazul în care se omite administrarea comprimatului timp de mai mult de 12 ore, se aplică recomandările prezentate la pct. 4.2, „Abordarea terapeutică în cazul comprimatelor omise”. Dacă pacienta nu vrea să modifice schema uzuală de administrare a comprimatelor, trebuie să utilizeze comprimate din alt blister.

Cum se amână apariția sângerării menstruale

Pentru a amâna apariția sângerării menstruale, femeia trebuie să continue administrarea Midiana Zilnic cu un blister nou, fără a mai lua comprimatele placebo din blisterul utilizat. Prolungirea perioadei poate fi continuată oricât se dorește, până la terminarea comprimatelor active din al doilea blister. Pe parcursul administrării celui de al doilea blister pot să apară pete sau sângerări intermenstruale. Administrarea Midiana Zilnic revine la normal după perioada de administrare a comprimatelor placebo.

Pentru a schimba apariția sângerării menstruale în altă zi a săptămânii decât cea obișnuită conform schemei de administrare a comprimatelor, femeia poate fi sfătuită să scurteze perioada de administrare a comprimatelor placebo cu câte zile dorește. Cu cât intervalul de pauză este mai scurt, cu atât este mai mare riscul ca ea să nu prezinte sângerare de întrerupere, ci să prezinte sângerări intermenstruale sau pete în timpul administrării comprimatelor din blisterul ulterior (așa cum se întâmplă când se amână apariția sângerării menstruale).

Mod de administrare

Administrare orală.

4.3 Contraindicații

Contraceptivele orale combinate (COC) nu trebuie utilizate în prezența uneia dintre următoarele situații prezentate mai jos. Dacă una dintre aceste condiții apare pentru prima dată în timpul administrării contraceptivului oral combinat, administrarea acestuia trebuie întreruptă imediat:

- Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1;
- Prezența sau riscul de tromboembolism venos (TEV)
 - Tromboembolism venos – TEV prezent (tratată cu anticoagulante) sau în antecedente (de exemplu, tromboză venoasă profundă [TVP] sau embolie pulmonară [EP])
 - Predispoziție cunoscută, ereditară sau dobândită, pentru tromboembolism venos, cum sunt rezistența la PCA [proteina C activată], (inclusiv factorul V Leiden), deficitul de antitrombină III, deficitul de proteina C, deficitul de proteină S
 - Intervenție chirurgicală majoră cu imobilizare prelungită (vezi pct. 4.4)
 - Risc crescut de tromboembolism venos din cauza prezenței de factori de risc multipli (vezi pct. 4.4);
- Prezența sau riscul de tromboembolism arterial (TEA)
 - Tromboembolismul arterial – tromboembolism arterial prezent, antecedente de tromboembolism arterial (de exemplu, infarct miocardic) sau o afecțiune prodromală (de exemplu, angină pectorală)
 - Boală cerebrovasculară – accident vascular cerebral prezent, antecedente de accident vascular cerebral sau o afecțiune prodromală (de exemplu, atac ischemic tranzitor (AIT))
 - Predispoziție cunoscută, ereditară sau dobândită, pentru tromboembolism arterial, cum sunt hiperhomocisteinemia sau anticorpii antifosfolipidici (anticorpi anticardiolipinici, anticoagulant lupic)
 - Antecedente de migrenă cu simptome neurologice focale
 - Risc crescut de tromboembolism arterial din cauza prezenței de factori de risc multipli (vezi pct. 4.4) sau a prezenței unui factor de risc grav, cum ar fi:
 - diabetul zaharat cu simptome vasculare
 - hipertensiunea arterială severă
 - dislipoproteinemie severă;

- Afecțiuni hepatice severe prezente sau în antecedente, atât timp cât funcția hepatică nu a revenit în limita valorilor normale;
- Insuficiență renală severă sau insuficiență renală acută;
- Tumori hepatice (benigne sau maligne) prezente sau în antecedente;
- Tumori maligne dependente de hormonii sexuali cunoscute sau suspectate (de exemplu la nivelul aparatului genital sau sânilor);
- Sângerări vaginale de etiologie necunoscută.

4.4 Atenționări și precauții speciale

Atenționări

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

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 Midiana Zilnic.

- Tulburări circulatorii

În cazul administrării tratamentului cu anticoagulante (cumarinice) trebuie inițiată contracepția alternativă adecvată din cauza teratogenității acestui tratament anticoagulant.

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 Midiana Zilnic 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 Midiana Zilnic, modul în care factorii săi de risc curenți influențează acest risc și că riscul său de TEV este cel mai crescut în primul an de utilizare pentru prima dată. De asemenea, există dovezi că riscul este crescut atunci când administrarea CHC este reinițiată după o pauză de utilizare de 4 săptămâni sau mai mult.

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

Se estimează¹ că din 10000 femei care utilizează un CHC care conține drospirenonă, la un număr cuprins între 9 și 12 femei va apărea TEV în decurs de un an; aceasta comparativ cu aproximativ 6² femei dintre cele care utilizează un CHC care conține levonorgestrel.

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

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

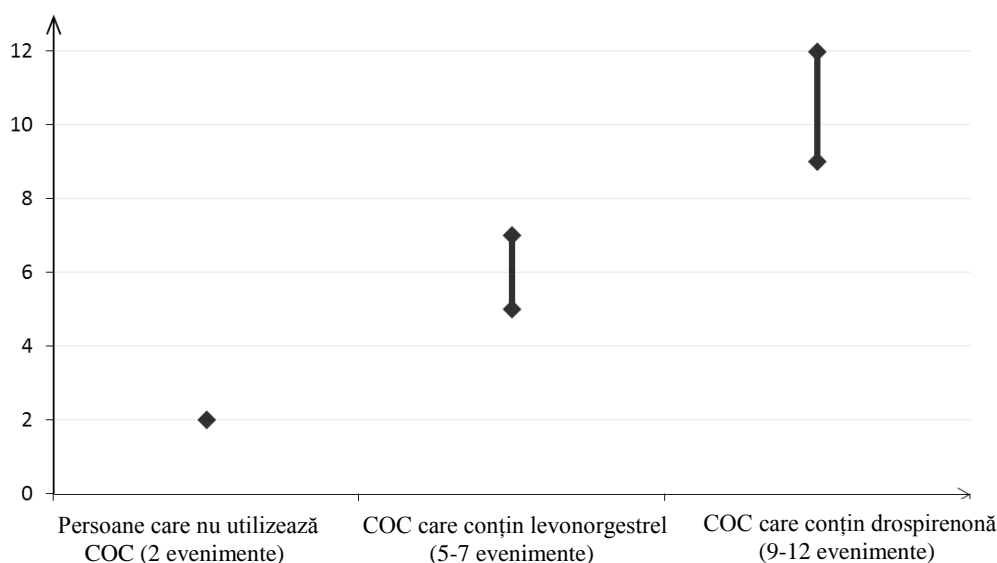
Număr de evenimente de TEV la 10000 femei în decurs de un an

¹ 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.

¹ 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.

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

Număr de evenimente TEV
Număr de evenimente TEV



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

Factori de risc de TEV

Riscul de complicații aferente tromboembolismului venos la utilizatoarele de CHC poate crește substanțial la o femeie cu factori de risc suplimentari, în special dacă există factori de risc multipli (vezi tabelul).

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

Tabel: Factori de risc de TEV

Factor de risc	Observație
Obezitate (indice de masă corporală peste 30 kg/m ²)	Riscul crește substanțial odată cu creșterea IMC. Este deosebit de important de luat în considerare dacă sunt prezenți și alți factori de risc.
Imobilizare prelungită, intervenție chirurgicală majoră, orice fel de intervenție chirurgicală la nivelul picioarelor sau al pelvisului, intervenție neuro-chirurgicală 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 pastilei/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 Midiana Zilnic.
Prezența antecedentelor heredocolaterale (de exemplu, tromboembolism venos prezent vreodată la un frate/o soră sau la vreunul dintre părinți, în special la o vârstă relativ tânără, înainte de vârsta de 50 ani).	Dacă se suspectează o predispoziție ereditară, femeia trebuie trimisă la un specialist pentru recomandări înainte de a se decide în legătură cu utilizarea oricărui CHC.

Alte afecțiuni medicale asociate cu TEV	Cancer, lupus eritematos sistemic, sindrom hemolitic uremic, boală intestinală inflamatorie cronică (boală Crohn sau colită ulcerativă) și anemie falciformă.
Înaintarea în vârstă	În special vârsta peste 35 ani.

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

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

Simptomele TEV (tromboză venoasă profundă și embolie pulmonară)

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

Simptomele trombozei venoase profunde (TVP) pot include:

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

Simptomele de embolie pulmonară (EP) pot include:

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

Tabel: Factori de risc de TEA

Factor de risc	Observație
Înaintarea în vârstă	În special vârsta peste 35 ani
Fumatul	Femeile trebuie sfătuite să nu fumeze dacă doresc să utilizeze un CHC. Femeile cu vârsta peste 35 ani care continuă să fumeze trebuie sfătuite cu insistență să utilizeze o metodă contraceptivă diferită.
Hipertensiunea arterială	
Obezitate (indice de masă corporală peste 30 kg/m ²)	Riscul crește substanțial odată cu creșterea IMC. Deosebit de important la femeile cu factori de risc suplimentari
Prezența antecedentelor heredocolaterale (de exemplu, tromboembolism arterial prezent vreodată la un frate/o soră sau la vreunul dintre părinți, în special la o vârstă relativ tânără, înainte de vârsta de 50 ani).	Dacă se suspectează o predispoziție ereditară, femeia trebuie trimisă la un specialist pentru recomandări înainte de a se decide în legătură cu utilizarea oricărui CHC.
Migrenă	O creștere a frecvenței sau severității migrenei în timpul utilizării CHC (care poate reprezenta un prodrom al unui eveniment cerebrovascular) poate reprezenta un motiv pentru întreruperea imediată a utilizării acestuia.
Alte afecțiuni medicale asociate cu evenimente adverse de natură vasculară	Diabetul zaharat, hiperhomocisteinemia, cardiopatia valvulară și fibrilația atrială, dislipoproteinemia și lupusul eritematos sistemic

Simptome de TEA

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

Simptomele de accident cerebrovascular pot include:

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

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

Simptomele infarctului miocardic (IM) pot include:

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

- Tumori

În unele studii epidemiologice s-a raportat un risc crescut de neoplasm de col uterin la femeile care utilizează o perioadă îndelungată COC (> 5 ani), dar persistă o controversă în ceea ce privește gradul în care această constatare este atribuibilă efectelor de confuzie ale comportamentului sexual și altor factori, cum este virusul papiloma uman (HPV).

O metaanaliză a 54 studii epidemiologice a arătat că există o creștere ușoară a riscului relativ (RR = 1,24) de a se diagnostica un neoplasm mamar la femeile care utilizează în mod curent COC. Riscul crescut scade progresiv în decurs de 10 ani de la întreruperea utilizării COC. Deoarece incidența neoplasmului mamar este rară la femeile cu vârsta sub 40 ani, numărul suplimentar de cazuri de neoplasm mamar diagnosticat la femeile care au utilizat recent sau care utilizează în prezent COC este mic în comparație cu riscul general de cancer mamar. Aceste studii nu oferă dovezi privind cauzalitatea. Modelul observat de creștere a riscului se poate datora unui diagnostic precoce al cancerului mamar la femeile care utilizează COC, efectelor biologice ale COC sau a unei combinații a celor două. Cancerelor mamare diagnosticate la fiecare femeie care utilizează COC tind să fie mai puțin avansate clinic decât cele diagnosticate la femeile care nu utilizează COC.

În cazuri rare, la femeile care utilizează COC, au fost raportate tumori hepatice benigne și, mult mai rar, tumori hepatice maligne. În cazuri izolate, aceste tumori au determinat hemoragii intraabdominale care au pus viața în pericol. O tumoră hepatică trebuie luată în considerare în cazul unui diagnostic diferențial atunci când, la femeile care utilizează COC, apar dureri severe în etajul abdominal superior, hepatomegalie sau semne de hemoragie intraabdominală.

Riscul de cancer endometrial și ovarian este redus când se utilizează contraceptive orale combinate cu doze mai mari (50 µg etinilestradiol). Rămâne de confirmat dacă această situație se aplică, de asemenea, în cazul COC cu doze mai mici.

- Alte afecțiuni

Componenta progestativă a acestui medicament este un antagonist al aldosteronului cu proprietăți de economisire a potasiului. În majoritatea cazurilor, nu este de așteptat o creștere a potasemiei. Totuși, într-un studiu clinic, la unele paciente cu insuficiență renală ușoară sau moderată care utilizau concomitent medicamente care economisesc potasiul, potasemia a crescut ușor, dar nu semnificativ clinic, în cursul administrării de drospirenonă. Ca urmare, se recomandă evaluarea potasemiei în timpul primului ciclu de tratament la pacientele cu insuficiență renală care prezintă valori ale potasemiei la limita superioară a intervalului de referință, mai ales dacă utilizează concomitent medicamente care economisesc potasiul. Vezi și pct. 4.5.

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

Deși, la multe femei care utilizează COC, au fost raportate creșteri ușoare ale tensiunii arteriale, cazurile relevante clinic sunt rare. Doar în aceste cazuri rare, este justificată întreruperea imediată a administrării COC. Dacă, în timpul utilizării contraceptivelor orale combinate, în condițiile hipertensiunii arteriale preexistente, valorile tensiunii arteriale constant crescute sau creșterea semnificativă a tensiunii arteriale nu răspund în mod adecvat la tratamentul antihipertensiv, administrarea contraceptivelor orale combinate trebuie întreruptă. Când se consideră necesar, utilizarea COC poate fi reluată dacă prin tratament antihipertensiv se poate obține normalizarea tensiunii arteriale.

Următoarele afecțiuni au fost raportate că pot să apară sau se pot agrava atât odată cu sarcina, cât și cu utilizarea COC, dar dovada unei asocieri cu utilizarea COC este neconcludentă: icter și/sau prurit asociate cu coleastăză, litiază biliară, porfirie, lupus eritematos sistemic, sindrom hemolitic uremic, coree Sydenham, herpes gestațional, pierdere a auzului legată de otoscleroză.

La femeile cu angioedem ereditar, estrogenii exogeni pot induce sau exacerba simptomele angioedemului.

Tulburările acute sau cronice ale funcției hepatice pot necesita întreruperea utilizării COC, până când testele funcției hepatice revin la valorile normale. Recurența icterului colestatic și/sau pruritului asociat cu coleastăză, care au apărut anterior în timpul sarcinii sau utilizării anterioare a steroizilor sexuali, necesită întreruperea COC.

Deși COC pot avea efect asupra rezistenței periferice la insulină și toleranței la glucoză, nu există nicio dovadă privind necesitatea modificării schemei terapeutice la paciențele cu diabet zaharat care utilizează COC cu doze mici de estrogeni (conținând etinilestradiol <0,05 mg). Totuși, femeile cu diabet zaharat trebuie supravegheate cu atenție în timpul utilizării COC, în special la inițierea tratamentului.

În timpul utilizării COC a fost raportată agravarea: depresiei, epilepsiei, bolii Crohn și colitei ulceroase.

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

Comprimatele filmate active conțin lactoză monohidrat 48,17 mg per comprimat filmat, iar cele inactive conțin lactoză anhidră 37,26 mg per comprimat filmat. Paciențele cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Comprimatele filmate active conțin lecitină din soia 0,070 mg per comprimat filmat. Paciențele cu hipersensibilitate la alune sau soia nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Comprimate filmate placebo conțin colorantul galben amurg 0,003 mg per comprimat filmat, care poate provoca reacții alergice.

Consult medical/examene medicale

Înainte de inițierea sau reinstituirea utilizării Midiana Zilnic, 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 Midiana Zilnic 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 COC poate fi redusă de exemplu, în cazul în care se omit comprimate (vezi pct. 4.2), în caz de tulburări gastrointestinale (vezi pct. 4.2), sau în cazul unui tratament medicamentos concomitent (vezi pct. 4.5).

Controlul redus al ciclului menstrual

Similar tuturor contraceptivelor 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 de tratament.

Dacă sângerările neregulate persistă sau apar după cicluri menstruale anterioare regulate, trebuie luate în considerare cauze non-hormonale și sunt indicate măsuri adecvate de diagnostic, care să excludă prezența malignității sau sarcina. Acestea pot include chiuretajul biopsic.

La unele femei, sângerarea de întrerupere poate să nu apară pe parcursul intervalului în care se administrează comprimate placebo. În cazul în care COC au fost utilizate conform indicațiilor de la pct. 4.2, este puțin probabil ca femeia să fie gravidă. Totuși, în cazul în care COC nu au fost administrate în conformitate cu aceste indicații, înainte ca prima sângerare de întrerupere să fie

absentă, sau dacă sunt absente 2 sângeri de întrerupere, trebuie exclusă existența unei sarcini, înainte de a continua administrarea COC.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Notă: în vederea identificării potențialelor interacțiuni, trebuie consultate informațiile de prescriere cu privire la medicamentele administrate concomitent.

- Influența altor medicamente asupra combinației drospirenonă/etinilestradiol
Interacțiunile dintre alte medicamente și COC pot duce la sângeri intermenstruale și/sau eșecul efectului contraceptiv. Următoarele interacțiuni au fost raportate în datele din literatură.

Metabolizare hepatică

Pot apare interacțiuni cu medicamente care induc enzimele hepatice, putând avea ca rezultat un clearance crescut al hormonilor sexuali [de exemplu: fenitoină, barbiturice, primidonă, carbamazepină, rifampicină; bosentan și medicamente pentru tratamentul infecției HIV (de exemplu ritonavir, nevirapină) și, de asemenea, posibil și oxcarbazepina, topiramatul, felbamatul, griseoflavină și preparatele pe bază de plante medicinale care conțin sunătoare (*Hypericum perforatum*)]. În general, inducția enzimatică maximă este observată în aproximativ 10 zile dar poate fi menținută pentru cel puțin 4 săptămâni după întreruperea tratamentului.

Interferența cu circulația enterohepatică

Eșecuri contraceptive au fost, de asemenea, raportate în cazul utilizării concomitente cu antibiotice, cum sunt penicilinele și tetraciclinele. Mecanismul acestui efect nu a fost încă elucidat.

Controlul interacțiunilor

Femeile care urmează un tratament de scurtă durată cu oricare dintre clasele de medicamente menționate mai sus sau cu alte medicamente care conțin acele substanțe active (inductori ai enzimelor hepatice) exceptând rifampicina, trebuie să utilizeze temporar o metodă contraceptivă tip barieră, suplimentar față de administrarea COC, adică în timpul tratamentului concomitent respectiv și încă 7 zile după întreruperea utilizării acestuia.

Pentru femeile tratate cu rifampicină trebuie utilizată o metodă contraceptivă tip barieră suplimentar față de COC în timpul administrării rifampicinei și încă 28 zile după întreruperea utilizării acesteia.

Pentru femeile cărora li se administrează un tratament îndelungat cu medicamente cu efect inductor al enzimelor hepatice, este recomandată o altă metodă de concepție non-hormonală mai sigură.

Femeile care utilizează antibiotice (exceptând rifampicina, vezi mai sus) trebuie să utilizeze o metodă contraceptivă tip barieră încă 7 zile după întreruperea utilizării acestora.

Dacă administrarea concomitentă a medicamentului depășește perioada de administrare a comprimatelor active din blisterul de COC, trebuie eliminate comprimatele placebo și trebuie începută imediat administrarea comprimatelor din blisterul următor de COC.

În plasma umană, metaboliții principali ai drospirenonei sunt obținuți fără implicarea sistemului enzimatic al citocromului P450. Ca urmare, este puțin probabil ca substanțele cu efect inhibitor asupra acestui sistem de enzime să influențeze metabolizarea drospirenonei.

- Influența combinației drospirenonă/etinilestradiol asupra altor medicamente
Contraceptivele orale pot influența metabolizarea anumitor substanțe active. Astfel, concentrația plasmatică și concentrațiile tisulare ale acestora pot fie să crească (de exemplu ciclosporina), fie să descrească (de exemplu lamotrigina).

Pe baza studiilor inhibitorii *in vitro* și a studiilor de interacțiune *in vivo* efectuate la voluntare, folosind omeprazol, simvastatină și midazolam ca indicatori de substrat, este improbabilă o interacțiune a drospirenonei la dozele de 3 mg cu metabolizarea altor substanțe active.

- Alte interacțiuni

La pacientele care nu prezintă insuficiență renală, administrarea concomitentă de drospirenonă cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei sau cu antiinflamatoare nesteroidiene, nu a determinat o creștere semnificativă a potasemiei. Totuși, nu a fost studiată utilizarea concomitentă a combinației drospirenonă/etinilestradiol cu antagoniști ai aldosteronului sau cu diuretice care economisesc potasiul. În acest caz, în timpul primului ciclu de tratament trebuie monitorizată kaliemia. Vezi, de asemenea, pct. 4.4.

- Teste de laborator

Utilizarea steroizilor contraceptivi poate influența rezultatele anumitor teste de laborator, incluzând parametrii biochimici ai funcției hepatice, tiroidei, renale și suprarenale, concentrațiile plasmatice ale proteinelor (transportoare), cum este globulina care leagă corticosteroizii și fracțiunile lipidice/lipoproteice, parametrii metabolismului glucidic, parametrii coagulării și fibrinolizei. În general, modificările sunt în limitele valorilor normale.

Drospirenona produce o creștere a activității reninei plasmatice și a aldosteronului plasmatic, indusă de activitatea sa antimineralocorticoidă ușoară.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Administrarea combinației drospirenonă/etinilestradiol nu este indicată în timpul sarcinii.

Dacă sarcina apare în timpul tratamentului cu combinația drospirenonă/etinilestradiol, administrarea trebuie întreruptă imediat. Studiile epidemiologice extinse nu au evidențiat niciun risc crescut de defecte la naștere la nou-născuții femeilor care anterior sarcinii au utilizat COC și niciun efect teratogen atunci când COC au fost utilizate inadecvat în timpul sarcinii.

Studiile la animale au arătat reacții adverse în timpul sarcinii și alăptării (vezi pct. 5.3). Pe baza acestor date obținute la animale, nu pot fi excluse efectele adverse determinate de acțiunea hormonală a substanțelor active. Cu toate acestea, până în prezent, experiența generală cu privire la administrarea în timpul sarcinii a COC nu a oferit dovezi privind reacțiile adverse la oameni.

Datele disponibile cu privire la utilizarea combinației drospirenonă/etinilestradiol în timpul sarcinii sunt prea limitate pentru a permite stabilirea unor concluzii cu privire la efectele adverse ale combinației drospirenonă/etinilestradiol asupra sarcinii, sănătății fătului sau a nou-născutului. Până în prezent, nu sunt disponibile date epidemiologice relevante.

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

Alăptarea

Alăptarea poate fi influențată de COC, deoarece acestea pot reduce cantitatea și pot modifica compoziția laptelui matern. De aceea, în general, utilizarea COC nu este recomandată până când mama care alăptează nu și-a înțărcat complet copilul. Mici cantități din steroizii contraceptivi și/sau din metaboliții lor pot fi excretate în laptele matern în timpul utilizării COC. Aceste cantități pot afecta copilul.

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

Nu s-au efectuat studii cu privire la efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Nu au fost observate efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje la utilizatoarele de COC.

4.8 Reacții adverse

Pentru reacțiile adverse grave la utilizatoarele de COC, vezi și pct. 4.4.

Următoarele reacții adverse ale medicamentului au fost raportate în timpul utilizării combinației drospirenonă/etinilestradiol:

Tabelul 1: Regimul 21+7 zile cu combinația drospirenonă/etinilestradiol 3 mg/0,03 mg. Frecvențele se bazează pe date din studii clinice.

Clasificarea pe aparate, organe și sisteme	Frecvențele reacțiilor adverse		
	Frecvente ≥1/100 și <1/10	Mai puțin frecvente ≥1/1000 și <1/100	Rare ≥1/10000 și <1/1000
Tulburări ale sistemului imunitar			hipersensibilitate astm bronșic
Tulburări psihice	labilitate emoțională		
Tulburări ale sistemului nervos	cefalee		
Tulburări acustice și vestibulare			hipoacuzie
Tulburări vasculare	migrenă	hipertensiune arterială hipotensiune arterială	tromboembolism venos sau arterial
Tulburări gastro-intestinale	greață	vărsături diaree	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		acnee eczemă prurit alopecie	eritem nodos eritem polimorf
Tulburări ale aparatului genital și ale sânilui	tulburări ale menstruației sângerări intermenstruale mastodinie tensiune la nivelul sânilor leucoree moniliază vaginală	mărire a sânilor modificări ale libidoului vaginită	secreții la nivelul sânilor
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		retenție lichidiană, modificări ale greutatei corporale	

Pentru a descrie o anumită reacție, sinonimele ei și afecțiunile asociate este utilizat cel mai adecvat termen MedDRA.

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 femeile care utilizează COC au fost raportate următoarele evenimente adverse grave, care sunt prezentate la pct. 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare:

- hipertensiune arterială;
- tumori hepatice;
- apariția sau agravarea unor afecțiuni, pentru care asocierea cu administrarea COC nu este concludentă: boala Crohn, colită ulcerativă, epilepsie, miom uterin, porfirie, lupus eritematos sistemic, herpes gestațional, coree Sydenham, sindrom hemolitic uremic, icter colestatic;
- cloasmă;
- tulburări acute sau cronice ale funcției hepatice, care pot necesita întreruperea utilizării COC până când valorile testelor funcțiilor hepatice revin în limita valorilor normale;
- la femeile cu angioedem ereditar, estrogenii exogeni pot induce sau exacerba simptomele angioedemului.

Frecvența diagnosticării cancerului mamar este foarte ușor crescută la utilizatoarele de COC. Având în vedere că frecvența apariției cancer mamar este rară la femeile cu vârsta sub 40 de ani, numărul suplimentar de cazuri diagnosticate este mic comparativ cu riscul general de cancer mamar. Legătura de cauzalitate cu utilizarea COC nu este cunoscută. 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 la:

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478 - RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro .

4.9 Supradozaj

Până în prezent, nu există experiență în ceea ce privește supradozajul cu combinația drospirenonă/etinilestradiol. Pe baza experienței generale cu contraceptivele orale combinate, simptomele care este posibil să apară în cazul supradozajului cu comprimate active sunt: greață, vărsături și, la fetele tinere, sângerări vaginale ușoare. Nu există antidoturi, iar tratamentul ulterior trebuie să fie simptomatic.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: hormonii sexuali și modulatorii sistemului genital, progestogeni și estrogeni în combinații fixe, codul ATC: G03AA12.

Indicele Pearl pentru eșecul metodei: 0,09 (limita superioară bilaterală a intervalului de încredere 95%: 0,32).

Indicele Pearl general (eșecul metodei + eșecul pacientei): 0,57 (limita superioară bilaterală a intervalului de încredere 95%: 0,90).

Mecanism de acțiune

Efectul contraceptiv al combinației drospirenonă/etinilestradiol se bazează pe interacțiunea mai multor factori, dintre care cei mai importanți sunt inhibarea ovulației și modificările la nivelul endometrului.

Midiana Zilnic este un contraceptiv oral combinat care conține etinilestradiol și progestogenul drospirenonă. La doze terapeutice, drospirenona prezintă și proprietăți antiandrogenice și antiminerlocorticoide ușoare. Este lipsită de orice activitate estrogenică, glucocorticoidă și

antiglucocorticoidă. Acestea conferă drospirenonei un profil farmacologic foarte asemănător cu cel al progesteronului natural.

Din studiile clinice, există explicații privind faptul că proprietățile ușoare antimineralocorticoide ale combinației drospirenonă/etinilestradiol implică un ușor efect antimineralocorticoid.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

- Drospirenonă

Absorbție

După administrarea orală, drospirenona este absorbită rapid și aproape complet. După o singură administrare, concentrația plasmatică maximă de aproximativ 38 ng/ml se atinge după 1-2 ore de la ingestie. Biodisponibilitatea drospirenonei este cuprinsă între 76 și 85%. Ingestia concomitentă de alimente nu influențează biodisponibilitatea drospirenonei.

Distribuție

După administrarea orală, concentrația plasmatică a drospirenonei scade cu un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare de 31 ore. Drospirenona se leagă de albumina plasmatică și nu se leagă de globulinele care leagă hormonii sexuali (sex hormone binding globulin, SHBG) sau de globulinele care leagă corticoizii (corticoid binding globulin, CBG). Numai 3-5% din concentrația plasmatică totală a substanței active este prezentă sub formă de steroid liber. Creșterea SHBG, indusă de etinilestradiol, nu influențează legarea drospirenonei de proteinele plasmatică. Volumul mediu aparent de distribuție al drospirenonei este de $3,7 \pm 1,2$ l/kg.

Metabolizare

După administrare orală, drospirenona este metabolizată în proporție mare. Metaboliții principali din plasmă sunt reprezentați de forma acidă a drospirenonei, generată de ruperea inelului lactonei și 4,5-dihidro-drospirenonă-3 sulfat, ambii fiind formați fără implicarea sistemului enzimatic al citocromului P450. Drospirenona este metabolizată în proporție mică prin intermediul izoenzimei 3A4 a citocromului P450 și, *in vitro*, a demonstrat o capacitate de inhibare a acestei enzime, precum și a izoenzimei 1A1 a citocromului P450, a izoenzimei 2C9 a citocromului P450 și a izoenzimei 2C19 a citocromului P450.

Eliminare

Rata clearance-ului metabolic al drospirenonei în plasmă este de $1,5 \pm 0,2$ ml/minut și kg. Drospirenona se excretă în cantități foarte mici sub formă nemodificată. Metaboliții drospirenonei sunt excretați prin materiile fecale și în urină, într-un raport de excreție de aproximativ 1,2 la 1,4. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare în cazul excreției metaboliților prin urină și materii fecale este de aproximativ 40 ore.

Condiții la starea de echilibru

Pe parcursul unui ciclu de tratament concentrațiile plasmatică maxime la starea de echilibru ale drospirenonei, de aproximativ 70 ng/ml, sunt atinse după aproximativ 8 zile de tratament. Drospirenona se acumulează în plasmă cu un factor de aproximativ 3, ca urmare a raportului dintre timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare și intervalul de dozare.

Grupe speciale de pacienți

Efectul insuficienței renale

Concentrațiile plasmatică ale drospirenonei la starea de echilibru la pacientele cu insuficiență renală ușoară (Clcr 50-80 ml/minut) au fost comparabile cu cele ale pacientelor care au o funcție renală normală. Concentrațiile plasmatică ale drospirenonei au fost în medie cu 37% mai mari la femeile cu insuficiență renală moderată (Clcr 30-50 ml/minut), comparativ cu cele ale femeilor cu funcție renală normală. De asemenea, tratamentul cu drospirenonă a fost bine tolerat de către femeile cu insuficiență renală ușoară până la moderată. Tratamentul cu drospirenonă nu a evidențiat un efect clinic semnificativ asupra concentrației plasmatică a potasiului.

Efectul insuficienței hepatice

Într-un studiu clinic cu administrare orală a unei doze unice, clearance-ul oral (Cl/f) a fost redus cu aproximativ 50% la voluntarele cu insuficiență hepatică moderată, comparativ cu cel al voluntarelor cu funcție hepatică normală. Scăderea clearance-ului drospirenonei la voluntarele cu insuficiență hepatică moderată nu a determinat nicio diferență aparentă în ceea ce privește potasemia.

Chiar și în cazul pacientelor cu diabet zaharat și al tratamentului concomitent cu spironolactonă (doi factori care pot predispune pacienta la hiperpotasemie), nu s-a observat o creștere a potasemiei peste limita superioară a intervalului de valori normale. Se poate trage concluzia că drospirenona este bine tolerată de pacientele cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (Child-Plug B).

Grupuri etnice

Nu s-au observat diferențe semnificative clinic în privința proprietăților farmacocinetice ale drospirenonei sau etinilestradiolului între femeile japoneze și cauziene.

- Etinilestradiol

Absorbție

Etinilestradiolul este absorbit rapid și complet după administrarea orală. După administrarea unei doze de 30 μg, concentrația plasmatică maximă de 100 pg/ml este atinsă la 1-2 ore după ingestie.

Etinilestradiolul este metabolizat în proporție mare la nivelul primului pasaj hepatic, cu variații interindividuale mari. Biodisponibilitatea absolută este de aproximativ 45%.

Distribuție

Etinilestradiolul are un volum aparent de distribuție de 5 l/kg și se leagă în proporție de aproximativ 98% de proteinele plasmatic. Etinilestradiolul induce sinteza hepatică a SHBG și CBG. În timpul administrării dozei de 30 μg, concentrația plasmatică a SHBG crește de la 70 la 350 nmol/l.

Etinilestradiolul este excretat în cantitate nesemnificativă în laptele matern (0,02% din doză).

Metabolizare

Etinilestradiolul este metabolizat complet (clearance-ul plasmatic este de 5 ml/minut și kg).

Eliminare

Etinilestradiolul nu este excretat în cantitate semnificativă sub formă nemodificată. Metaboliții etinilestradiolului sunt excretați urinar și biliar, într-o proporție de 4:6. Timpul de înjumătățire plasmatică pentru excreția metaboliților este de aproximativ 1 zi. Timpul de înjumătățire prin eliminare este de 20 de ore.

Condiții la starea de echilibru

Condițiile la starea de echilibru sunt atinse în timpul celei de-a doua jumătăți a unui ciclu de tratament iar etinilestradiolul se cumulează în plasmă cu un factor de aproximativ 1,4 până la 2,1.

5.3 Date preclinice de siguranță

La animalele de laborator, efectele drospirenonei și ale etinilestradiolului se limitează la cele asociate cu acțiunea farmacologică recunoscută. În particular, studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere au evidențiat efecte embriotoxice și fetotoxice la animale, care au fost considerate specifice speciei. La expuneri superioare celor ale persoanelor care utilizează combinația drospirenonă/etinilestradiol, s-au observat efecte asupra diferențierii sexuale la feteșii de șobolan, dar nu și la feteșii de maimuță.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu (comprimate active)

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

Film (comprimate active)

Alcool polivinilic
Dioxid de titan (E 171)
Talc
Macrogol 3350
Lecitină (din soia)

Nucleu (comprimate placebo)

Celuloză microcristalină
Lactoză anhidră
Amidon de porumb pregelatinizat
Stearat de magneziu
Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Film (comprimate placebo)

Alcool polivinilic
Dioxid de titan (E 171)
Macrogol 3350
Talc
Indigotină (E 132)
Galben de chinolină (E 104)
Oxid negru de fer (E 172)
Galben amurg FCF (E 110).

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 30 °C, în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Midiana Zilnic 3 mg/0,03 mg comprimate filmate sunt ambalate în blistere din PVC/-PVdC//Al.
Blisterele sunt ambalate într-o cutie rabatabilă care conține prospectul și un etui de ambalare, incluse în fiecare cutie.

Mărimi de ambalaj:

1x(21+7) comprimate filmate
3x(21+7) comprimate filmate
6x(21+7) comprimate filmate
13x(21+7) comprimate filmate

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

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

Este de așteptat ca etinilestradiolul să reprezinte un risc pentru mediul acvatic, în special pentru populația de pești.

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

6990/2014/01-04

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Octombrie 2014

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Octambrie 2014