

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Karissa Zilnic 75 micrograme/20 micrograme drajeuri

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

21 drajeuri active galbene deschis:

Fiecare drajeu conține gestoden 75 micrograme și etinilestradiol 20 micrograme.

Excipienți cu efect cunoscut: fiecare drajeu conține lactoză monohidrat 37,165 mg și zahăr 19,66 mg.

7 drajeuri placebo (inactive) verde pal

Aceste drajeuri nu conțin substanțe active.

Excipienți cu efect cunoscut: fiecare drajeu conține lactoză 37,26 mg, zahăr 30,58 mg, benzoat de sodiu 0,00134 mg și galben amurg FCF lac de aluminiu 0,000134 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Drajeu

Drajeurile active sunt drajeuri rotunde, biconvexe, de culoare galben deschis, negravate.

Drajeurile placebo sunt drajeuri rotunde, biconvexe, de culoare verde pal, negravate.

Dimensiunea drajeurilor placebo este mai mare decât cea a drajeurilor active.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Contracepție orală

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

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Cum se administrează Karissa Zilnic

Drajeurile trebuie luate zilnic, aproximativ la aceeași oră, cu puțin lichid dacă este necesar, în ordinea indicată pe blister. Utilizarea drajeurilor este continuă. Se ia câte un drajeu pe zi, 28 de zile consecutiv. Fiecare cutie ulterioară se va începe în prima zi după administrarea ultimului drajeu din cutia anterioară. Sângerarea de întrerupere începe, de regulă, la 2-3 zile de la administrarea ultimului drajeu activ și este posibil să nu se oprească înaintea începerii următoarei cutii.

Cum se începe administrarea Karissa Zilnic

Dacă nu au fost utilizate anterior 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 (de ex. prezervativ sau spermicide) în primele 7 zile de administrare a drajeurilor.

Trecerea de la alte contraceptive orale combinate (COC) la Karissa Zilnic

Femeia trebuie să înceapă administrarea Karissa Zilnic în prima zi după administrarea ultimului comprimat activ al COC 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 contraceptive care conțin numai progesteron. Primul drajeu trebuie luat în prima zi după oricare dintre comprimatele care conțin numai progestogen. Când se trece de la un implant, utilizarea Karissa Zilnic trebuie inițiată în ziua îndepărtării implantului. Când se trece de la injecții, utilizarea Karissa Zilnic 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 drajeurilor.

După avort în primul trimestru de sarcină

Femeia poate începe administrarea Karissa Zilnic, fără a mai fi nevoi să utilizeze metode contraceptive suplimentare.

După naștere sau după un avort în trimestrul al doilea de sarcină

Deoarece perioada imediat după naștere este asociată cu un risc mai mare de tromboembolism, administrarea contraceptivelor hormonale nu trebuie inițiată mai devreme de 28 de zile de la naștere sau după un avort în al doilea trimestru. 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. Pacientele trebuie sfătuite să utilizeze o metodă contraceptivă nehormonală, în primele 7 zile de la inițierea utilizării Karissa Zilnic (vezi și pct. 4.4).

Abordarea terapeutică în cazul omiterii contraceptivelor orale

Ultimele șapte drajeuri din cutie sunt drajeuri placebo; din această cauză, omiterea lor nu are nicio consecință. Cu toate acestea, ele trebuie eliminate, pentru a se evita prelungirea intervalului de utilizare a drajeurilor placebo. Următoarele recomandări se referă numai la **drajeurile active omise** (rândurile 1 până la 3 ale blisterului):

Dacă femeia întârzie administrarea oricărui drajeu **mai puțin de 12 ore**, protecția contraceptivă nu este redusă. Femeia trebuie să ia drajeul imediat ce își aduce aminte iar restul drajeurilor trebuie luate la ora obișnuită.

Dacă femeia întârzie administrarea oricărui drajeu **mai mult de 12 ore**, este posibil ca protecția contraceptivă să fie redusă. Abordarea terapeutică în cazul drajeurilor omise se poate baza pe următoarele două reguli de bază:

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

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

Săptămâna 1

Femeia 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 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 fapt este mai aproape de intervalul de administrare a drajeurilor placebo.

Săptămâna 2

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 filmate 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 perioadei de 7 zile de administrare a drajeurilor placebo. Cu toate acestea, reducerea protecției contraceptive poate fi prevenită prin ajustarea schemei de administrare a drajeurilor. Ca urmare, dacă 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. Cele 7 drajeuri placebo de pe ultimul rând (drajeurile mai mari, de culoare verde pal) trebuie eliminate. Următoarea cutie trebuie începută imediat. Este puțin probabil ca sângerarea de întrerupere să apară înainte de utilizarea completă a drajeurilor din al doilea blister, însă pot să apară pătare sau sângeri intermenstruale în zilele în care sunt administrate drajeurile.
2. Femeia poate fi, de asemenea, sfătuită să întrerupă administrarea drajeurilor active din blisterul utilizat. În acest caz ea trebuie să utilizeze drajeurile placebo de pe ultimul rând (drajeurile mai mari, de culoare verde pal) timp de până la 7 zile, incluzând zilele în care a omis să ia drajeurile, și apoi să continue cu blisterul următor.

În cazul în care femeia omite administrarea mai multor drajeuri, iar ulterior nu apare sângerarea de întrerupere în timpul primei faze normale de administrare a drajeurilor placebo, 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 activ absorbția poate fi incompletă. În acest caz trebuie urmate recomandările anterioare privind drajeurile omise. Diareea poate reduce eficacitatea prin prevenirea absorbției. Dacă femeia nu dorește să modifice schema obișnuită de utilizare a drajeurilor, atunci trebuie să utilizeze drajeuri suplimentare dintr-un alt blister. În cazul unor tulburări gastro-intestinale severe, femeia trebuie sfătuită să utilizeze o altă metodă contraceptivă și/sau să ia legătura cu medicul său.

Cum se schimbă sau se întârzie apariția sângerării menstruale

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

Pentru a întârzi apariția menstruației, femeia trebuie să continue administrarea Karissa Zilnic fără a mai respecta perioada placebo. Amânarea apariției menstruației poate fi continuată după dorință până la terminarea drajeurilor din al doilea blister, dar nu mai mult de atât. În timpul în care menstruația este amânată pot să apară sângerare de întrerupere sau pătare. Utilizarea normală a Karissa Zilnic trebuie să revină la normal după perioada normală de 7 zile de administrare a drajeurilor placebo.

Pentru a se schimba apariția menstruației în altă zi a săptămânii decât cea obișnuită conform schemei de administrare a drajeurilor, poate fi recomandată scurtarea perioadei de administrare a drajeurilor placebo cu câte zile se 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 blisterului următor (la fel ca în cazul amânării menstruației).

Grupe speciale de pacienți

Vârșnici

Nu se aplică. Nu este indicată administrarea Karissa Zilnic după menopauză.

Insuficiență hepatică

Administrarea Karissa Zilnic la femeile cu insuficiență hepatică este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Insuficiență renală

Nu sunt date disponibile privind pacientele cu insuficiență renală.

Copii și adolescenți

Administrarea Karissa Zilnic este recomandată numai după prima sângerare menstruală.

Mod de administrare

Administrare orală.

4.3 Contraindicații

Contraceptivele hormonale combinate (CHC) nu trebuie utilizate în următoarele condiții:

- 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:
 - diabet zaharat cu simptome vasculare
 - hipertensiune arterială severă
 - dislipoproteinemie severă;
- Afecțiuni acute sau cronice ale funcției hepatice (inclusiv sindrom Dubin-Johnson, sindrom Rotor), tumori hepatice în prezent sau în antecedente, icter de etiologie necunoscută sau prurit în perioada sarcinii;
- Prezența sau antecedente de pancreatită, în cazul în care este asociată cu hipertrigliceridemie severă;
- Hipertensiune arterială necontrolată;
- Tumori dependente de hormoni (dependente de valorile hormonilor steroidieni sexuali, de exemplu carcinom mamar sau endometrial) prezente sau în antecedente, atât confirmate cât și suspectate;
- Sângerări vaginale de etiologie necunoscută.
- Sarcină sau suspiciune de sarcină.

Este contraindicată administrarea Karissa Zilnic concomitent cu medicamente care conțin ombitasvir/paritaprevir/ritonavir și dasabuvir, medicamente care conțin glecaprevir/pibrentasvir sau sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (vezi pct. 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Atenționări

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. Femeile care utilizează CHC trebuie sfătuite insistent să nu fumeze.

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 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 Karissa Zilnic.

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 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 Karissa 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.

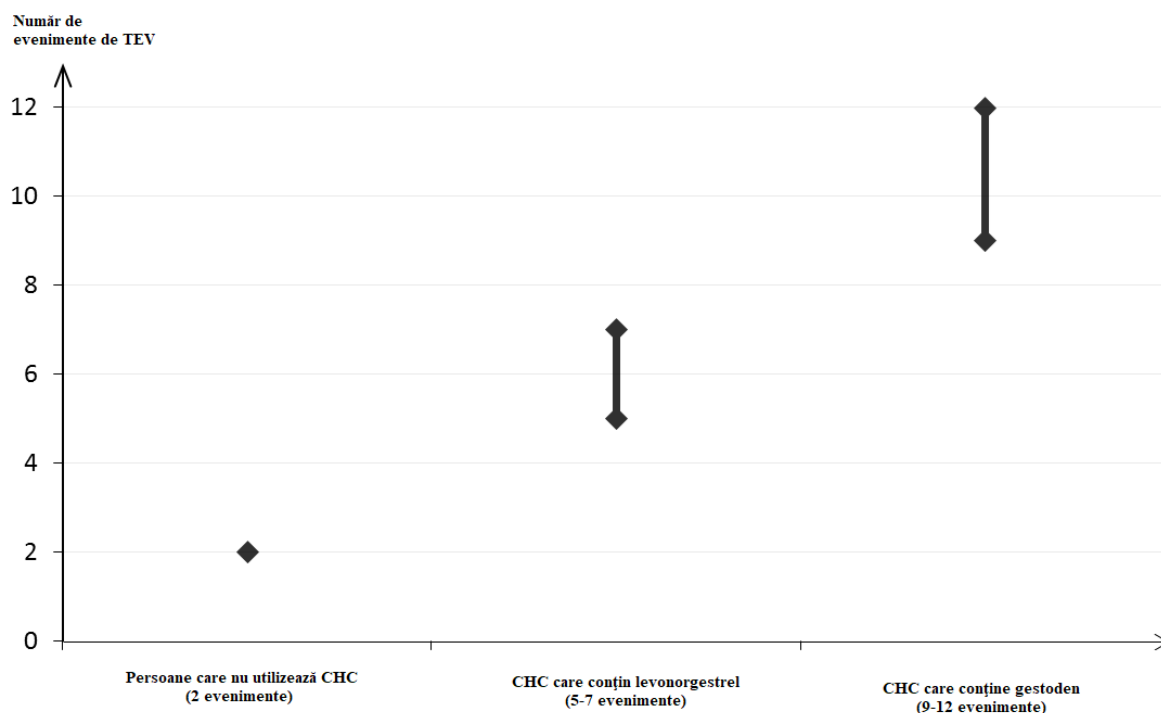
Dintre femeile care nu utilizează un CHC și nu sunt gravide, la aproximativ 2 din 10000 va apărea TEV în decurs de un an. Cu toate acestea, la orice femeie riscul poate fi mult mai crescut, în funcție de factorii săi de risc coexistenți (vezi mai jos).

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

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

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

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



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

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).

Karissa 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
----------------	------------

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

Obezitate (indice de masă corporală peste 30 kg/m ²).	Riscul crește substanțial odată cu creșterea IMC. Este deosebit de important de luat în considerare dacă sunt prezenți și alți factori de risc.
Imobilizare prelungită, intervenție chirurgicală majoră, orice fel de intervenție chirurgicală la nivelul picioarelor sau al pelvisului sau traumatism major. 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 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 „Fertilitatea, sarcina și alăptarea” vezi pct. 4.6).

Simptomele TEV (tromboză venoasă profundă și embolie pulmonară)

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

Simptomele trombozei venoase profunde (TVP) pot include:

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

Simptomele de embolie pulmonară (EP) pot include:

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

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

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

Dacă ocluzia apare la nivelul ochiului, simptomele pot varia de la încețoșarea 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 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, 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.

Leziuni oculare

În asociere cu utilizarea CHC, au fost raportate cazuri de tromboză a vaselor retiniene, aceasta putând duce la pierderea parțială sau totală a vederii. Dacă apar semne sau simptome cum ar fi modificări vizuale, debut al proptozei sau diplopiei, edeme papilare sau leziuni vasculare retiniene, utilizarea CHC trebuie întreruptă imediat și cauzele trebuie investigate.

Hipertensiune arterială

La femeile care utilizează CHC au fost raportate creșteri ale tensiunii arteriale.

La femeile cu hipertensiune arterială, antecedente de hipertensiune arterială sau afecțiuni legate de hipertensiunea arterială, este de preferat utilizarea unei alte metode contraceptive. Dacă totuși CHC sunt utilizate în astfel de cazuri, se recomandă monitorizarea atentă și, dacă apare o creștere semnificativă a valorilor tensiunii arteriale, întreruperea utilizării CHC.

CHC sunt contraindicate la femeile cu hipertensiune arterială necontrolată (vezi pct. 4.3).

Tumori la nivelul organelor reproducătoare

Cancer de col uterin

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

Unele studii sugerează că utilizarea CHC poate fi asociată cu o creștere a riscului de neoplazie intra-epitelială cervicală sau cancer de col uterin invaziv la anumite categorii de femei. Cu toate acestea, continuă controversa privind faptul că magnitudinea acestor descoperiri se datorează diferențelor de comportament sexual sau altor factori. În cazul unor sângerări genitale anormale nediate diagnosticate, se recomandă măsuri de diagnostic adecvate.

Cancer de sân

O meta-analiză a 54 studii epidemiologice a arătat că există o creștere ușoară a riscului relativ (RR = 1,24) de a se diagnostica un cancer mamar la femeile care utilizează în mod curent contraceptive

hormonale combinate sau care au utilizat CHC în ultimii 10 ani (RR scade progresiv în timp). Nu a fost demonstrat un risc mai crescut de apariție a cancerului de sân după 10 ani de la întreruperea utilizării CHC. Cu toate acestea, în cazul în care cancerul este diagnosticat la femeile care utilizează contraceptive hormonale, acesta a fost localizat la sân mai frecvent decât la femeile care nu au utilizat niciodată contraceptive hormonale. Aceste studii nu au demonstrat, totuși, o relație de cauzalitate. Din meta-analiză nu se poate concluziona dacă aceste observații au fost cauzate de diagnosticarea mai precoce a cancerului de sân la femeile care utilizau CHC, de efectele biologice ale CHC sau de amândouă. Cancerul de sân apare rar la femeile cu vârsta sub 40 de ani, indiferent dacă utilizează sau nu CHC. În timp ce riscul de fond crește odată cu înaintarea în vârstă, numărul suplimentar de cazuri de cancer de sân diagnosticate la femeile care utilizează în prezent sau au utilizat de curând CHC este mic comparativ cu riscul general de apariție a cancerului de sân.

Cel mai important factor de risc pentru cancer de sân la femeile care utilizează CHC este vârsta. Cu cât femeile sunt mai în vârstă la întreruperea CHC, cu atât mai multe cazuri de cancer de sân sunt diagnosticate. Durata utilizării contraceptivelor este de mai mică importanță iar riscul suplimentar dispare treptat pe o perioadă de 10 ani după încetarea utilizării CHC, astfel încât după 10 ani se pare că nu mai există niciun risc suplimentar.

Posibila creștere a riscului de apariție a cancerului de sân trebuie discutată cu pacienta și comparată cu beneficiile posibile ale utilizării CHC.

Neoplasm hepatic/afecțiuni hepatice

Utilizarea CHC poate fi asociată în cazuri rare cu adenoame hepatice și în cazuri și mai rare cu carcinom hepatocelular. Riscul apariției pare să crească în funcție de durata de utilizare a CHC. Ruptura adenoamelor hepatice poate provoca deces prin hemoragie intra-abdominală.

Femeile cu antecedente de colestază legată de utilizarea CHC și femeile care au suferit de colestază în timpul sarcinii sunt mai predispuse la apariția acestei afecțiuni în timpul utilizării CHC. Dacă acestor paciente le sunt administrate CHC, ele trebuie monitorizate atent și, dacă afecțiunea reapare, utilizarea CHC trebuie întreruptă.

În cazul utilizării CHC au fost raportate leziuni hepatocelulare. Identificarea precoce a leziunilor hepatocelulare legate de utilizarea CHC poate reduce severitatea hepatotoxicității la întreruperea utilizării medicamentului. Dacă sunt diagnosticate leziuni hepatocelulare, pacientele trebuie să întrerupă utilizarea CHC și să utilizeze o metodă contraceptivă ne hormonală. De asemenea, acestea trebuie să se consulte cu medicul lor.

Tulburările acute sau cronice ale funcției hepatice pot necesita întreruperea utilizării CHC până la revenirea la normal a funcției hepatice.

Depresie

Femeile cu antecedente de depresie care utilizează CHC trebuie supravegheate atent și tratamentul trebuie întrerupt dacă depresia reapare cu o intensitate ridicată. Pacientele care prezintă depresie gravă în timpul utilizării CHC trebuie să întrerupă utilizarea CHC și să utilizeze o altă metodă contraceptivă într-o încercare de a determina dacă simptomele sunt legate de utilizarea medicamentului. Stările depresive și depresia sunt reacții adverse bine cunoscute ale utilizării contraceptivelor hormonale (vezi pct. 4.8). Depresia poate fi gravă și este un factor de risc bine cunoscut pentru comportament suicidar și suicid. Femeile trebuie sfătuite să se adreseze medicului în caz de schimbări de dispoziție și de simptome depresive, inclusiv la scurt timp după inițierea tratamentului.

Migrene/cefalee

Apariția sau exacerbarea migrenelor sau cefalee cu un tipar nou de apariție care este recurentă, persistentă sau severă necesită întreruperea utilizării CHC și evaluarea cauzelor.

Femeile care suferă de migrene (în special migrene cu aură) și care utilizează CHC pot prezenta un risc mai crescut de accident vascular cerebral (vezi pct. 4.3).

PRECAUȚII

Imunitate

Edem angioneurotic

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

Efecte asupra carbohidraților și lipidelor

În cazul utilizatoarelor de CHC au fost raportate cazuri de intoleranță la glucoză. Femeile cu anomalii ale toleranței la glucoză sau diabet zaharat care utilizează CHC trebuie monitorizate atent.

O mică parte dintre femei pot prezenta schimbări adverse ale lipidemiei în timpul utilizării CHC. La femeile cu dislipidemie necontrolată trebuie luată în considerare utilizarea de contraceptive nehormonale. La o mică parte dintre utilizatoarele de CHC poate apărea hipertrigliceridemie persistentă. Creșterile concentrațiilor plasmatice de trigliceride pot duce la pancreatită și la alte complicații.

Femeile tratate pentru hiperlipidemie trebuie supravegheate atent dacă aleg să utilizeze CHC.

Neregularități ale sângerărilor menstruale

La femeile care utilizează CHC pot apărea sângerări neregulate/pete, în special în primele trei luni de utilizare. Dacă aceste sângerări neregulate persistă sau reapar, trebuie luate în considerare cauze nehormonale și sunt indicate măsuri adecvate de diagnostic. Dacă sunt excluse cauzele patologice, continuarea utilizării CHC sau utilizarea unei alte combinații poate rezolva problema.

Unele femei pot prezenta amenoree după utilizarea drajeurilor (posibil însoțită de ovulație) sau oligomenoree, în special când există antecedente ale unei asemenea afecțiuni.

Altele

Diareea și/sau vărsăturile pot reduce absorbția hormonală, ducând la scăderea concentrațiilor plasmatice (vezi pct. 4.2 și 4.5).

A fost raportată apariția sau agravarea următoarelor afecțiuni atât în timpul sarcinii cât și a utilizării CHC, dar dovezile asocierii cu utilizarea CHC nu sunt concludente: porfirie; lupus eritematos sistemic; coree Sydenham; diabet; boală Crohn; cloasmă.

Consult medical/examene medicale

Înainte de inițierea sau reinstituirea utilizării Karissa 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 Karissa 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.

Excipienți

Drajeul activ și drajeul placebo conține lactoză și sucroză.

Pacientele cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, intoleranță la fructoză, deficit total de lactază, sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză sau deficit de sucrază-izomaltază nu trebuie să

utilizeze acest medicament.

Drajeul activ și placebo conțin sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

Drajeul placebo conține și galben amurg FCF lac de aluminiu (E110).

Agentul de colorare galben amurg FCF lac de aluminiu (E110) poate provoca reacții alergice.

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

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

Ca urmare, utilizatoarele Karissa Zilnic trebuie să treacă la o metodă alternativă de contracepție (de exemplu, contracepție numai cu progestogen sau metode non-hormonale) înainte de a începe tratamentul cu aceste regimuri terapeutice combinate. Administrarea Karissa Zilnic poate fi reluată după 2 săptămâni de la terminarea tratamentului cu aceste regimuri terapeutice combinate.

Interacțiuni farmacocinetice

Efectele altor medicamente asupra Karissa Zilnic

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

Abordare terapeutică

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

Tratamentul pe termen scurt

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

Dacă tratamentul medicamentos depășește perioada de administrare a comprimatelor din blisterul de COC, administrarea următorului blister de COC trebuie începută imediat după acesta, iar comprimatele placebo trebuie eliminate.

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, topiramat, 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 Zilnic 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, corticosteroizii) sau poate scădea (de exemplu lamotrigina, valproat).

Alte forme de interacțiune

Troleandomicina poate crește riscul de colestază intrahepatică pe parcursul administrării concomitente cu CHC.

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 plasmatice ale proteinelor (de transport), de exemplu ale globulinei care leagă corticosteroizii și ale fracțiunilor lipidice/lipoproteice, parametrii metabolismului glucidelor și parametrii coagulării și ai fibrinolizei. Modificările rămân în general în limitele normale.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Administrarea Karissa Zilnic nu este indicată în timpul sarcinii.

Dacă sarcina apare în timpul tratamentului cu Karissa Zilnic, administrarea acesteia trebuie întreruptă imediat.

Datele privind sarcinile expuse la gestoden sunt relativ limitate și nu permit tragerea unor concluzii

privind efectele negative ale gestodenului 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 o creștere a riscului de defecte la naștere la copii născuți din mame care au utilizat CHC înaintea sarcinii și nici un 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 Zilnic în perioada post partum (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Alăptarea

Cantități mici de steroizi contraceptivi și/sau de metaboliți ai acestora au fost detectate în laptele mamelor care alăptează și au fost raportate câteva reacții adverse la copii, incluzând icter și mărirea sânilor.

Lactația poate fi influențată de CHC, deoarece acestea pot reduce cantitatea și pot modifica compoziția laptelui matern.

Utilizarea CHC nu este în general recomandată până când la mama care alăptează secreția lactată a încetat complet.

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

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

4.8 Reacții adverse

Utilizarea CHC a fost asociată cu:

- o creștere a riscului de evenimente trombotice și trombo-embolice arteriale și venoase, inclusiv infarct miocardic, accident vascular cerebral, atac ischemic tranzitor, tromboză venoasă și embolie pulmonară
- o creștere a riscului de neoplazie intraepitelială cervicală și cancer de col uterin
- o creștere a riscului de diagnosticare a cancerului de sân
- o creștere a riscului de neoplasm hepatic benign (de exemplu hiperplazie nodulară focală, adenom hepatic), (vezi pct. 4.4).

Clasificare a pe aparate, sisteme și organe	Frecvența					
	Foarte frecvente (≥1/10)	Frecvente (≥1/100 și <1/10)	Mai puțin frecvente (≥1/1000 și <1/100)	Rare (≥1/10.000 și <1/1000)	Foarte rare (<1/10000)	Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
Infecții și infestări		Infecții vaginale (incluzând candidoze)				
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând					Carcinom hepatocelular, adenom hepatic	

chisturi și polipi)						
Tulburări ale sistemului imunitar				Reacții anafilactice/ anafilactoid e (incluzând cazuri foarte rare de urticarie, edem angioneurotic și reacții severe însoțite de simptome respiratorii și circulatorii)	Agravare a sindromului de lupus eritematos sistemic	Agravare a simptomelor angioedemului ereditar sau dobândit
Tulburări metabolice și de nutriție	Reținere de lichide		Apetit alimentar crescut sau scăzut	Intoleranță la glucoză	Agravare a profiriei	
Tulburări psihice		Modificări de dispoziție incluzând depresie, Tulburări de libido				
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee, incluzând migrene	Nervozitate Amețeli			Agravare a coreei	
Tulburări oculare				Intoleranță la lentile de contact	Nevrită optică*, Tromboză vasculară retiniană	
Tulburări acustice și vestibulare			Afecțiuni auriculare			
Tulburări vasculare			Hipertensiune arterială	Tromboembolism venos Tromboembolism arterial	Vene varicoase	
Tulburări gastro-intestinale		Greață, Vărsături, Dureri abdominale	Crampe abdominale, Distensie abdominală, Diaree		Pancreatită, Colită ischemică	Boală intestinală inflamatorie (boală Crohn, colită ulceroasă)
Tulburări hepatobiliare				Icter colestatic	Tulburări biliare, incluzând	Leziuni hepatobiliare (de ex. hepatită,

					colelitiază* *	funcției hepatică anormală)
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Acnee	Erupții cutanate tranzitorii, Cloasmă (melasmă) care poate persista, Hirsutism, Alopecie	Eritem nodos	Eritem polimorf	
Tulburări renale și ale căilor urinare					Sindrom homelitic uremic	
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Metroragi e	Mastodinie, Sensibilitate la nivelul sânilor, Mărire a sânilor, Scurgere la nivelul sânilor, Dismenoree, Tulburări menstruale, Hipomenoree, Modificări ale sângerărilor menstruale, Modificări ale ectropionului și secreției cervicale, Amenoree				
Investigații diagnostice		Creștere sau scădere în greutate, Iritabilitate	Anomalii lipidice, incluzând hipertrigliceride mie	Scădere a concentrațiilor or plasmaticice 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 femei care nu prezentau anterior simptome.

*** Valorile plasmaticice de folat pot fi reduse de tratamentul cu CHC. Aceasta poate avea semnificație clinică în cazul în care femeile rămân gravide 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:

- Tromboembolism venos, adică tromboză venoasă profundă la nivelul picioarelor sau pelvisului și embolie pulmonară
- Tulburări tromboembolice arteriale
- Cancer de col uterin

- Tumori hepatice
- Afecțiuni cutanate și subcutanate: cloasmă

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 contraceptivelor hormonale combinate. Pentru informații suplimentare, vezi pct. 4.3 și 4.4.

Interacțiuni

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

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

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

4.9 Supradozaj

Intoxicația acută cu doze orale mari din acest medicament administrate la copii mici nu au dus la simptome grave ale vreunei afecțiuni. Simptomele supradozajului oral cu contraceptive la adulți și copii pot include: greață, vărsături, sensibilitate a sânilor, amețeli, dureri abdominale, somnolență/fatigabilitate; la femei pot apărea sângerări neregulate. Nu există un antidot specific iar tratamentul ulterior al supradozajului, dacă este necesar, este simptomatic.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: hormoni sexuali și modulatorii sistemului genital, progestogeni și estrogeni, combinații fixe, codul ATC: G03AA10.

Contraceptivele hormonale combinate acționează prin suprimarea gonadotropinelor. Deși mecanismul principal de acțiune este inhibarea ovulației, alte mecanisme, care includ modificări ale mucusului cervical (care fac mai dificil accesul spermei în uter) și ale endometrului (care reduc probabilitatea implantării), susțin efectul contraceptiv.

Suplimentar efectului de prevenire a sarcinii, drajeurile contraceptive au și alte câteva caracteristici pozitive.

Efecte asupra menstruației:

- Ciclurile menstruale devin mai regulate;
- Reducere a pierderii de sânge și reducerea apariției anemiei ca urmare a carenței de fier;
- Reducere a apariției dismenoreei.

Efecte legate de inhibarea ovulației:

- Reducerea apariției chisturilor ovariene funcționale;
- Reducerea apariției sarcinilor ectopice.

Alte efecte:

- Reducere a apariției fibroadenoamelor și afecțiunilor fibrochistice la nivelul sânilor;
- Reducere a apariției bolilor inflamatorii pelviene;
- Reducere a apariției cancerului endometrial;
- Atenuare a acneei.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Gestoden

Absorbție

Gestodenul administrat oral este absorbit rapid și complet. Concentrațiile plasmatice maxime de aproximativ 2-4 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 substanței este reprezentată de steroizi liberi, 50-75% fiind legat specific de SHBG. Creșterea SHBG, indusă de etinilestradiol, influențează legarea gestodenului de proteinele 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 - 1,4 l/kg.

Metabolizare

Gestodenul este metabolizat complet pe căile metabolice steroidiene cunoscute. Rata medie a clearance-ului metabolic în plasmă este de 0,8-1,0 ml/min.

Eliminare

Concentrațiile plasmatice ale gestodenului scad în două faze. Faza finală a eliminării este caracterizată de un timp de înjumătățire de 12-20 de ore. 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 SHBG, care cresc până la aproximativ de 3 ori în condițiile asocierii cu etinilestradiol. După ingerarea zilnică, concentrațiile plasmatice cresc până la de 3-4 ori 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 30-80 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 determinat un volum aparent de distribuție de 5-18 l/kg.

Metabolizare

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 glucuronizi și sulfat.

Rata clearance-ului metabolic al etinilestradiolului este de aproximativ 5-13 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 16-24 ore. Doar metaboliții etinilestradiolului sunt excretați, aceasta realizându-se într-un raport urină:bilă de 2:3. Timpul de înjumătățire plasmatică al excreției metaboliților este de aproximativ 1 zi.

Condiții la starea de echilibru

Condițiile stării de echilibru sunt atinse după 3-4 zile, timp în care concentrațiile plasmatice ale substanței sunt cu 20% mai mari decât cele obținute după o singură doză.

5.3 Date preclinice de siguranță

Nu au fost observate efecte în cadrul studiilor de toleranță sistemică după doze repetate, ceea ce ar putea indica că nu este de așteptat un risc la om.

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 reproducerii puilor nu au indicat vreun risc de reacții adverse la om în cazul dozelor de medicament recomandate. Utilizarea neintenționată a medicamentului după concepere necesită întreruperea imediată a tratamentului.

Studiile *in vitro* și *in vivo* derulate cu etinilestradiol și gestoden nu au demonstrat un potențial mutagenic.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu (drajeuri active):

Edetat de calciu sodic
Stearat de magneziu
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Povidonă K-30
Amidon de porumb
Lactoză monohidrat

Strat de drajefiere (drajeuri active):

Galben de chinolină (E104)
Povidonă K-90
Dioxid de titan (E171)
Macrogol 6000
Talc
Carbonat de calciu (E170)
Zahăr

Nucleu (drajeuri placebo):

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

Strat de drajefiere (drajeuri placebo):

Povidonă K-90
Dioxid de titan (E 171)
Macrogol 6000
Talc
Carbonat de calciu (E170)
Zahăr
Indigo carmin lac de aluminiu (E132)
Povidonă
Galben de chinolină lac de aluminiu (E104)
Benzoat de sodiu
Galben amurg FCF lac de aluminiu (E110)

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

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Karissa Zilnic 75 micrograme/20 micrograme drajeuri este ambalat în blistere din PVC/PVDC//Al. Blisterele sunt ambalate în cutii care conțin prospectul și un etui pentru păstrarea blisterelor.

Cutie cu un blister din PVC-PVDC/Al cu 28 drajeuri (21 drajeuri active și 7 drajeuri placebo).
Cutie cu 3 blistere din PVC-PVDC/Al a câte 28 drajeuri (21 drajeuri active și 7 drajeuri placebo).

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

16355/2025/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Martie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Decembrie 2025

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