

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Desorelle Zilnic 150 micrograme/30 micrograme comprimate filmate

### 2. COMPOZIȚIA CANTITATIVĂ ȘI CALITATIVĂ

21 de comprimate filmate active albe sau aproape albe:

Fiecare comprimat filmat conține desogestrel 150 micrograme și etinilestradiol 30 micrograme.

Excipient cu efect cunoscut: lactoză (sub formă de lactoză monohidrat) 64,3 mg.

7 comprimate filmate placebo (inactive) verzi:

Aceste comprimate nu conțin substanțe active.

Excipienți cu efect cunoscut: lactoză 37,26 mg și Galben amurg FCF lac de aluminiu (E 110) 0,003 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Comprimate filmate active: comprimate filmate rotunde, biconvexe, de culoare albă până la aproape albă, cu diametrul de aproximativ 6 mm și grosimea de aproximativ 2,6 mm, marcate pe una din fețe cu „P8” și pe cealaltă față cu „RG”.

Comprimate filmate placebo: comprimate filmate rotunde, biconvexe, de culoare verde, cu diametrul de aproximativ 6 mm și grosimea de aproximativ 2,7 mm.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Contracepție orală

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

#### 4.2 Doze și mod de administrare

##### Doze

Comprimatele trebuie luate în ordinea indicată pe blister, zilnic, aproximativ la aceeași oră. Utilizarea comprimatelor este continuă. Se ia câte un comprimat pe zi, 28 de zile consecutiv. Fiecare cutie ulterioară se va începe în prima zi după administrarea ultimului comprimat din cutia anterioară.

Sângerarea de întrerupere începe, de regulă, la 2-3 zile de la începerea administrării comprimatelor placebo și este posibil să nu se oprească înaintea începerii următoarei cutii.

#### *Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea Desorelle Zilnic la adolescente cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

#### Mod de administrare

Administrare orală.

#### **Cum se utilizează Desorelle Zilnic**

Comprimatele trebuie luate în fiecare zi, în ordinea recomandată pe blister, aproximativ la aceeași oră, cu lichid în cantitatea necesară.

#### **Cum se începe administrarea Desorelle Zilnic**

##### *Dacă nu au fost utilizate anterior contraceptive hormonale (în ultima lună)*

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

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

Este de preferat ca femeia să înceapă administrarea Desorelle Zilnic în prima zi după administrarea ultimului comprimat activ (ultimul comprimat conținând substanța activă) al CHC utilizat anterior, dar nu mai târziu de prima zi după intervalul liber sau placebo al metodei contraceptive combinate utilizate anterior.

În cazul în care au fost utilizate inele vaginale sau plasturi transdermici, femeia trebuie să înceapă utilizarea Desorelle Zilnic de preferat în ziua înlăturării acestora sau cel mai târziu când ar fi trebuit efectuată următoarea aplicare.

Dacă femeia a folosit corect o metodă contraceptivă continuă și dacă este absolut sigură că nu este gravidă, poate schimba contraceptivul hormonal în orice zi a ciclului.

Perioada în care nu folosește niciun contraceptiv hormonal nu trebuie să depășească perioada de timp recomandată.

Este posibil ca nu toate metodele contraceptive (plasture transdermic, inel vaginal) să fie comercializate în țările din UE.

##### *Trecerea de la o metodă contraceptivă bazată numai pe progestogen (pilule, injecții, implanturi) sau de la dispozitiv intrauterin [DIU] cu eliberare de progestogen*

Femeia poate trece în orice zi de la contraceptive care conțin numai progesteron (de la un implant sau DIU în ziua în care acesta a fost îndepărtat; de la o formă injectabilă, atunci când trebuie efectuată următoarea injecție) dar, în toate aceste cazuri, se recomandă să se utilizeze suplimentar o metodă de tip barieră pentru primele 7 zile de la începerea administrării comprimatelor.

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

Femeia poate începe administrarea comprimatelor imediat. În acest caz, nu mai trebuie să utilizeze metode contraceptive suplimentare.

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

Pentru femeile care alăptează - vezi pct. 4.6.

Femeia trebuie sfătuită să înceapă administrarea comprimatelor din ziua 21 până în ziua 28 după naștere sau după un avort în al doilea trimestru. Atunci când tratamentul este început mai târziu, femeia trebuie sfătuită să utilizeze o metodă contraceptivă suplimentară tip barieră, în primele 7 zile de administrare a comprimatelor. Dacă a avut loc deja un contact sexual, trebuie mai întâi exclusă

posibilitatea unei sarcini înainte începerii utilizării CHC sau femeia trebuie să aștepte primul ciclu menstrual.

### **Abordarea terapeutică în cazul omiteii contraceptivelor orale**

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 omise (comprimatele albe):

Dacă întârzierea administrării comprimatelor este **mai mică de 12 ore**, protecția contraceptivă nu este redusă. Femeia trebuie să ia comprimatul imediat ce își aduce aminte, iar restul comprimatelor trebuie luate la ora obișnuită.

Dacă întârzierea administrării comprimatelor este **mai mare de 12 ore**, este posibil ca protecția contraceptivă să fie redusă. Următoarele două reguli de bază trebuie luate în considerare în cazul comprimatelor omise:

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

Astfel, pot fi făcute următoarele recomandări practice:

#### **Săptămâna 1**

Femeia trebuie să ia ultimul comprimat omis imediat ce și-a amintit, chiar dacă aceasta implică administrarea a două comprimate în același timp. După aceea se va continua administrarea comprimatelor 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 comprimate și cu cât acest fapt este mai aproape de intervalul de administrare a comprimatelor placebo.

#### **Săptămâna 2**

Femeia 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. Dacă comprimatele au fost administrate corect în ultimele 7 zile dinaintea comprimatului omis, nu este necesară utilizarea unei metode contraceptive suplimentare. Totuși, dacă nu s-a întâmplat astfel sau în cazul în care s-a omis administrarea a mai mult de 1 comprimat se recomandă utilizarea unei alte metode contraceptive în următoarele 7 zile.

#### **Săptămâna 3**

Riscul reducerii protecției contraceptive este iminent datorită apropierii perioadei de 7 zile de administrare a comprimatelor placebo. Cu toate acestea, reducerea protecției contraceptive poate fi prevenită prin ajustarea schemei de administrare a comprimatelor. Ca urmare, în cazul în care utilizatoarea urmează una din cele două variante prezentate mai jos, nu se impun măsuri contraceptive suplimentare cu condiția ca în cele 7 zile, care au precedat comprimatul omis, să fi luat corect toate comprimatele. 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 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 când a luat toate comprimatele active. Cele 7 comprimate verzi (comprimatele placebo) trebuie eliminate. Următorul blister trebuie început imediat după ce a fost luat ultimul comprimat activ din ambalajul utilizat și, astfel, nu se ia niciun comprimat placebo. Este puțin probabil ca sângerarea de întrerupere să apară înainte de utilizarea completă a comprimatelor din al doilea blister, însă pot să apară pătare sau sângerări intermenstruale în zilele în care sunt administrate comprimatele.
2. Femeia poate fi, de asemenea, sfătuită să întrerupă administrarea comprimatelor albe (active) din blisterul utilizat. În acest caz, ea trebuie să continue să utilizeze comprimatele verzi (comprimatele placebo) și apoi să continue cu blisterul următor. Numărul total de comprimate

omise nu trebuie să fie niciodată mai mare de 7.

În cazul în care femeia omite administrarea mai multor comprimate, iar ulterior nu apare sângerarea de întrerupere în timpul primei faze normale de administrare a comprimatelor placebo, se poate lua în considerare posibilitatea unei sarcini.

### **Recomandări în caz de tulburări gastro-intestinale**

În caz de tulburări gastro-intestinale severe, este posibil ca absorbția să nu fie completă și trebuie adoptate măsuri contraceptive suplimentare.

Dacă vărsăturile sau diareea severă apar în decurs de 3-4 ore de la administrarea comprimatului, este posibil ca absorbția să fie incompletă. Dacă vărsăturile apar în decurs de 3-4 ore de la administrarea comprimatului activ, trebuie administrat un nou comprimat (de înlocuire) imediat ce este posibil. Dacă este posibil, noul comprimat trebuie administrat în mai puțin de 12 ore față de ora obișnuită de administrare a comprimatului. În acest caz trebuie urmate recomandările de la punctul 4.2 privind comprimatele omise. Dacă femeia nu dorește să modifice schema obișnuită de utilizare a comprimatelor, atunci trebuie să utilizeze comprimate suplimentare dintr-un alt blister.

### **Cum se schimbă perioadele de debut ale ciclurilor menstruale sau cum se amână debutul sângerării de întrerupere**

Întârzierea apariției sângerării menstruale nu reprezintă o indicație pentru administrarea acestui medicament. Cu toate acestea, în cazuri excepționale în care este necesară amânarea sângerării menstruale, femeia trebuie să continue administrarea Desorelle Zilnic cu un blister nou, fără a mai lua comprimatele placebo din blisterul utilizat. Prelungirea perioadei poate fi continuată oricât se dorește, până la terminarea comprimatelor din al doilea blister. Pe parcursul administrării celui de al doilea blister pot să apară sângerare de întrerupere sau pătare. Administrarea normală a Desorelle Zilnic revine la normal după perioada obișnuită de 7 zile de administrare a comprimatelor placebo.

Pentru a se schimba apariția menstruației în altă zi a săptămânii decât cea obișnuită conform schemei de administrare a comprimatelor, pacienta poate fi sfătuită să scurteze perioada de administrare a comprimatelor placebo cu câte zile dorește. Cu cât intervalul este mai scurt cu atât este mai mare riscul să nu apară sângerări de întrerupere și să prezinte sângerări intermenstruale sau pătare pe parcursul administrării blisterului următor (la fel ca în cazul amânării menstruației).

#### *Copii și adolescenți*

Nu au fost încă stabilite siguranța și eficacitatea administrării Desorelle Zilnic la adolescenți cu vârsta sub 18 ani. Nu sunt date disponibile.

#### Mod de administrare

Administrare orală.

### **4.3 Contraindicații**

Contraceptivele hormonale combinate (CHC) nu trebuie utilizate în următoarele condiții. Dacă vreuna dintre afecțiunile de mai jos apare pentru prima dată în timpul administrării contraceptivelor hormonale combinate, administrarea trebuie întreruptă imediat.

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

- Prezența sau riscul de tromboembolism arterial (TEA)
  - Tromboembolismul arterial – tromboembolism arterial prezent, antecedente de tromboembolism arterial (de exemplu, infarct miocardic) sau o afecțiune prodromală (de exemplu, angină pectorală);
  - Boală cerebrovasculară – accident vascular cerebral prezent, antecedente de accident vascular cerebral sau o afecțiune prodromală (de exemplu, atac ischemic tranzitor (AIT));
  - Predispoziție cunoscută, ereditară sau dobândită, pentru tromboembolism arterial, cum sunt hiperhomocisteinemia sau anticorpii antifosfolipidici (anticorpi anticardioliipinici, 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;
- Prezența sau antecedente de pancreatită, în cazul în care este asociată cu hipertrigliceridemie severă;
- Prezența sau antecedente de afecțiuni hepatice severe atât timp cât funcția hepatică nu a revenit la normal;
- Prezența sau antecedente de tumori hepatice (benigne sau maligne);
- Existența sau suspectarea malignității dependente de hormonii sexuali (de ex. la nivelul organelor genitale sau sânilor);
- Sângerări vaginale de etiologie necunoscută;
- Hiperplazie endometrială;
- Sarcină cunoscută sau suspectată;
- Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

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

#### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

##### **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 Desorelle 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 Desorelle Zilnic.

##### *Tulburări circulatorii*

##### **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 Desorelle Zilnic, pot prezenta un nivel de risc de până la două ori mai mare decât acestea. 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 Desorelle 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).

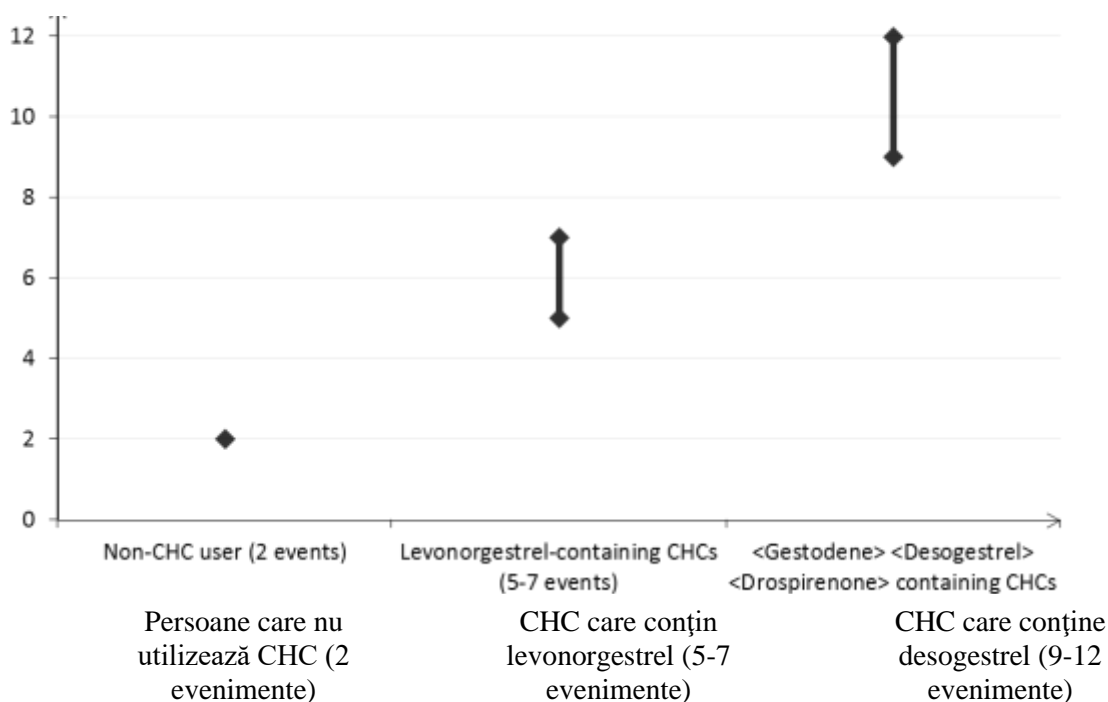
Se estimează<sup>1</sup> că din 10000 femei care utilizează un CHC care conține desogestrel, la un număr cuprins între 9 și 12 femei va apărea TEV în decurs de un an; aceasta comparativ cu aproximativ 6<sup>2</sup> femei dintre cele care utilizează un CHC care conține levonorgestrel.

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

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

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

Număr de  
evenimente de TEV



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

### **Factori de risc de TEV**

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).

Desorelle 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).

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

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

**Tabel: Factori de risc de TEV**

Factor de risc	Observație
Obezitate (indice de masă corporală peste 30 kg/m <sup>2</sup> )	Riscul crește substanțial odată cu creșterea IMC. Este deosebit de important de luat în considerare dacă sunt prezenți și alți factori de risc.
Imobilizare prelungită, intervenție chirurgicală majoră, orice fel de intervenție chirurgicală la nivelul picioarelor sau al pelvisului sau traumatism major  Notă: Imobilizarea temporară din cauza unei deplasări pe calea aerului > 4 ore poate reprezenta, de asemenea, un factor de risc de TEV, în special la femeile cu alți factori de risc.	În aceste situații se recomandă întreruperea utilizării plasturelui/pilulei/inelului (în cazul intervenției chirurgicale de elecție cu cel puțin patru săptămâni înainte) și nereluarea acesteia până la două săptămâni după remobilizarea completă. Trebuie utilizată o altă metodă contraceptivă pentru a evita apariția unei sarcini nedorite. Trebuie luat în considerare tratamentul antitrombotic dacă nu a fost întreruptă în prealabil utilizarea Desorelle 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 hemoptizii;
- durere toracică ascuțită;
- vertij sau amețeală severă;
- ritm cardiac rapid sau neregulat.

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

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

Dacă ocluzia apare la nivelul ochiului, simptomele pot varia, de la 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). Desorelles 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**

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

### **Simptome de TEA**

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

Simptomele de accident cerebrovascular pot include:

- amorțire sau slăbiciune bruscă la nivelul feței, brațului sau piciorului, în special pe o parte a corpului;
- apariția bruscă de probleme la mers, 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 amețeală;
- slăbiciune extremă, anxietate sau lipsă de aer;
- ritm cardiac rapid sau neregulat.

### *Tumori*

Studiile epidemiologice evidențiază faptul că utilizarea pe termen lung de contraceptive orale reprezintă un factor de risc pentru dezvoltarea cancerului de col uterin la femeile infectate cu papilomavirus uman (HPV). Cu toate acestea, există încă incertitudini privind măsura în care această descoperire este influențată de factori de confuzie (de exemplu, diferențele în ceea ce privește numărul de parteneri sexuali sau utilizarea curentă de metode contraceptive de barieră).

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 contraceptive hormonale combinate. Riscul suplimentar scade progresiv în decurs de 10 ani după întreruperea utilizării CHC. Deoarece cancerul mamar la femeile sub 40 de ani apare rar, numărul de cazuri diagnosticate suplimentar printre utilizatoarele curente sau recente de CHC este mic în comparație cu riscul general de apariție a cancerului de sân. Aceste studii nu au demonstrat dovezi privind cauzalitatea. Modelul observat de creștere a riscului poate fi datorat diagnosticării mai precoce a cancerului mamar la utilizatoarele de CHC, efectelor biologice ale CHC sau unei combinații a celor două. Cancerelor de sân diagnosticate la utilizatoarele de CHC au tendința de a fi mai puțin avansate clinic decât cele diagnosticate la femeile care nu utilizează CHC.

Au fost raportate cazuri rare de tumori hepatice benigne și cazuri și mai rare de tumori maligne la utilizatoarele de CHC. În cazuri izolate, aceste tumori au condus la hemoragii intra-abdominale care au pus în pericol viața femeii. O tumoră hepatică trebuie luată în considerare în cadrul unui diagnostic diferențiat atunci când la femeile care utilizează CHC apar dureri severe în etajul abdominal superior, hepatomegalie sau semne de hemoragie intra-abdominală.

### *Alte afecțiuni*

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

Stările depresive și depresia sunt reacții adverse bine cunoscute ale utilizării contraceptivelor hormonale (vezi pct. 4.8). Depresia poate fi gravă și este un factor de risc bine cunoscut pentru comportament suicidar și suicid. Femeile trebuie sfătuite să se adreseze medicului în caz de schimbări de dispoziție și de simptome depresive, inclusiv la scurt timp după inițierea tratamentului.

Femeile cu hipertrigliceridemie sau predispoziție ereditară pentru hipertrigliceridemie pot prezenta un risc crescut de apariție a pancreatitei în cazul utilizării CHC.

Deși au fost raportate ușoare creșteri ale tensiunii arteriale la multe femei care utilizează CHC, creșterile de tensiune arterială relevante clinic sunt rare. Numai în aceste cazuri rare se justifică întreruperea imediată a utilizării contraceptivelor orale combinate. Nu a fost stabilită o asocieră sistematică între utilizarea CHC și hipertensiunea arterială relevantă clinic. Dacă în timpul utilizării contraceptivelor orale combinate, în condițiile hipertensiunii arteriale preexistente, valorile tensiunii arteriale crescute constant sau creșterea semnificativă a tensiunii arteriale nu răspund în mod adecvat la tratamentul antihipertensiv, administrarea contraceptivelor hormonale combinate trebuie întreruptă.

Când se consideră necesar, utilizarea contraceptivelor hormonale combinate poate fi reluată, dacă prin tratament antihipertensiv se poate obține normalizarea tensiunii arteriale.

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: icter și/sau prurit colestatic, litiază biliară, porfirie, lupus eritematos sistemic, sindrom hemolitic uremic, coree Sydenham, herpes gestațional, pierdere a auzului legată de otoscleroză, angioedem (ereditar).

Tulburările acute sau cronice ale funcției hepatice pot necesita întreruperea utilizării CHC până când parametrii funcției hepatice revin la normal. Reapariția icterului colestatic și/sau a pruritului determinat de colestază, apărute anterior în timpul sarcinii sau al utilizării anterioare de steroizi sexuali, necesită întreruperea contraceptivelor orale combinate.

Deși CHC pot avea efect asupra rezistenței periferice la insulină și asupra toleranței la glucoză, nu există nicio dovadă asupra necesității de a modifica schema terapeutică la femeile cu diabet zaharat în timpul utilizării CHC. Totuși, femeile cu diabet zaharat trebuie monitorizate cu atenție în timpul utilizării contraceptivelor hormonale combinate.

Boala Crohn și recto-colita ulcerohemoragică s-au asociat cu utilizarea de CHC.

Ocazional, poate apărea cloasma, în special la femeile cu antecedente de cloasma gravidică. Femeile predispuse la cloasmă trebuie să evite expunerea la soare sau la radiații ultraviolete în timpul utilizării CHC.

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

Înainte de inițierea sau reinstituirea utilizării Desorelle 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 Desorelle 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 CHC poate fi redusă, de exemplu, în cazul omiterii comprimatelor (vezi pct. 4.2), tulburărilor gastro-intestinale (vezi pct. 4.2) sau al tratamentului medicamentos concomitent care scade concentrațiile plasmatice ale etinilestradiolului și/sau etonogestrelului, metabolitul activ al desogestrelului (vezi pct. 4.5).

Tratamentul cu preparate din plante care conțin sunătoare (*Hypericum perforatum*) nu trebuie administrat concomitent cu Desorelle Zilnic, datorită riscului de scădere a concentrațiilor plasmatice și scăderii efectului contraceptiv al Desorelle Zilnic (vezi pct. 4.5).

### **Control redus al ciclului menstrual**

Similar tuturor CHC, pot să apară sângerări neregulate (pete sau sângerări intermenstruale), în special în cursul primelor luni de utilizare. În consecință, evaluarea medicală a oricăror sângerări menstruale neregulate este semnificativă doar după un interval de adaptare, de aproximativ trei cicluri.

Dacă sângerările neregulate persistă sau apar după cicluri menstruale anterior regulate, trebuie luate în considerare cauze ne hormonale și trebuie luate măsuri adecvate de diagnostic, care să excludă prezența tumorilor maligne sau a sarcinii. Acestea pot include chiuretajul biopsic.

La unele femei, sângerarea de întrerupere poate să nu apară în timpul perioadei în care se administrează comprimate placebo. Dacă CHC au fost utilizate conform recomandărilor descrise la pct. 4.2, este puțin probabil ca femeia să fie gravidă. Cu toate acestea, dacă CHC nu au fost administrate în conformitate cu aceste recomandări, înainte ca prima sângerare de întrerupere să fie absentă sau dacă sunt absente două sângeri de întrerupere, trebuie exclusă existența unei sarcini, înainte de a continua utilizarea CHC.

#### Excipienții

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

Comprimatele filmate placebo (inactive) conțin Galben amurg FCF (E 110) care poate provoca reacții alergice.

Toate informațiile de mai sus trebuie luate în considerare atunci când se face consiliere privind alegerea metodei (metodelor) contraceptive.

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

Notă: Pentru identificarea interacțiunilor posibile, trebuie consultate informațiile privind prescrierea altor medicamente administrate concomitent.

#### 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 Desorelle 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 Desorelle Zilnic poate fi reluată după 2 săptămâni de la terminarea tratamentului cu aceste regimuri terapeutice combinate.

#### Interacțiuni farmacocinetice

##### Efectele altor medicamente asupra Desorelle Zilnic

Pot apare interacțiuni cu medicamente sau preparate pe bază de plante medicinale care induc enzimele microzomale, *în special izoenzimele citocromului P450 (CYP)*, fapt ce poate duce la creșterea clearance-ului hormonilor sexuali și poate cauza sângeri neregulate și/sau eșecul contraceptivului oral.

##### *Abordare terapeutică*

Inducția enzimatică poate fi observată deja după câteva zile de tratament. Inducția enzimatică maximă se observă, în general, după câteva săptămâni. După întreruperea tratamentului, inducția enzimatică se poate menține timp de aproximativ 4 săptămâni.

##### *Tratament de scurtă durată*

Femeile care urmează tratament cu medicamente sau preparate pe bază de plante medicinale care induc enzimele microzomale trebuie să utilizeze temporar o metodă de barieră sau o altă metodă de contracepție suplimentar față de CHC. Metoda de barieră trebuie folosită pe toată perioada administrării concomitente a medicamentelor și timp de 28 de zile după întreruperea lor.

##### *Tratament de lungă durată*

Pentru femeile cărora li se administrează un tratament de lungă durată cu substanțe active cu efect inductor enzimatic se recomandă utilizarea unei alte metode contraceptive, nehormonale, sigure, neafectată de medicamente inductoare enzimatic.

În literatura de specialitate au fost raportate următoarele interacțiuni:

#### *Substanțe care cresc clearance-ul Desorelle Zilnic (inductori enzimatici)*

Fenitoină, fenobarbital, primidonă, bosentan, carbamazepină, rifampicină, unii inhibitori ai proteazei HIV (cum este ritonavirul) și inhibitori non-nucleozidici ai revers-transcriptazei (cum sunt efavirenz, nevirapină) și posibil, de asemenea, oxcarbazepină, topiramat, rifabutin, felbamat, griseofulvină și preparate care conțin sunătoare (*Hypericum perforatum*).

#### *Substanțe cu efecte variabile asupra clearance-ului Desorelle Zilnic*

Când sunt administrate concomitent cu CHC, multe asocieri de inhibitori ai proteazei HIV (cum este nelfinavirul) și inhibitori non-nucleozidici ai revers-transcriptazei (cum este nevirapina) și/sau asocieri cu inhibitori ai HCV (cum sunt boceprevirul, telaprevirul) pot cauza creșterea sau scăderea concentrațiilor plasmatice ale progestativelor, inclusiv etonogestrel sau estrogen. În unele cazuri, efectul net al acestor modificări poate fi relevant clinic.

Ca urmare, trebuie consultate informațiile pentru prescrierea medicamentelor utilizate concomitent pentru tratamentul HIV/HCV pentru a identifica interacțiunile potențiale și orice recomandări legate de acestea. În cazul în care există vreun dubiu, femeile care sunt tratate cu inhibitori ai proteazei sau inhibitori non-nucleozidici ai revers-transcriptazei trebuie să utilizeze o metodă contraceptivă suplimentară de tip barieră.

#### *Substanțe care scad clearance-ul Desorelle Zilnic (inhibitori enzimatici)*

Relevanța clinică a interacțiunilor potențiale cu inhibitori enzimatici rămâne necunoscută.

Administrarea concomitentă de inhibitori CYP3A4 puternici (de exemplu ketoconazol, itraconazol, claritromicină) sau moderați (de exemplu fluconazol, diltiazem, eritromicină) poate crește concentrațiile plasmatice de estrogeni sau progestative, inclusiv etonogestrel.

S-a demonstrat că etoricoxib administrat în doze de 60 până la 120 mg/zi poate crește concentrațiile plasmatice de etinilestradiol de 1,4 până la 1,6 ori, când este administrat concomitent cu un contraceptiv hormonal combinat care conține 0,035 mg etinilestradiol.

#### Efectele Desorelle Zilnic asupra altor medicamente

Contraceptivele orale pot afecta metabolizarea altor substanțe active. Ca urmare, concentrațiile plasmatice și tisulare pot fie să crească (de exemplu ciclosporină), fie să scadă (de exemplu lamotrigină).

Datele clinice sugerează că etinilestradiolul inhibă clearance-ul substraturilor CYP1A2, determinând o creștere slabă (de exemplu teofilină) sau moderată (de exemplu tizanidină) a concentrațiilor plasmatice ale acestora.

#### **Investigații diagnostice**

Utilizarea steroizilor contraceptivi poate influența rezultatele anumitor teste de laborator, incluzând parametrii biochimici ai funcției hepatice, tiroidiene, corticosuprenale și renale; concentrațiile plasmatice ale proteinelor (de transport), de exemplu ale globulinei care leagă corticosteroizii și ale fracțiunilor lipidice/lipoproteice, parametrii metabolismului glucidic și parametrii coagulării și fibrinolizei. În general, modificările valorilor parametrilor se încadrează în limitele normale.

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

##### Sarcina

Administrarea Desorelle Zilnic nu este indicată în timpul sarcinii.

Dacă apare sarcina, tratamentul cu Desorelle Zilnic trebuie întrerupt imediat.

Cu toate acestea, studii epidemiologice extinse nu au evidențiat nici un risc crescut 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 timpul sarcinii.

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

## Alăptarea

Alăptarea poate fi influențată de CHC, deoarece acestea pot reduce cantitatea și pot modifica compoziția laptelui. De aceea, în general, utilizarea CHC nu trebuie recomandată până când mama care alăptează a înțărcat complet copilul. Mici cantități de steroizi contraceptivi și/sau metaboliții acestora pot fi excretați în lapte, dar nu există nicio dovadă că acest lucru ar influența negativ sănătatea copilului.

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

Desorelle Zilnic nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

## **4.8 Reacții adverse**

### *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.

Alte reacții adverse au fost raportate la femeile care utilizează CHC: acestea sunt discutate în detaliu la pct. 4.4.

Ca în cazul tuturor CHC, pot să apară modificări ale sângerărilor vaginale, în special în primele luni de utilizare. Acestea pot include modificări ale frecvenței (absente, mai puțin frecvente, mai frecvente sau continue), intensității (redușă sau crescută) sau duratei sângerărilor.

Reacțiile adverse posibil legate de utilizarea medicamentului, care au fost raportate la utilizatoarele de Desorelle Zilnic sau la utilizatoarele de CHC în general, sunt prezentate în tabelul de mai jos<sup>1</sup>. Toate RA sunt enumerate pe clase de aparate, sisteme și organe și de frecvență; frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ) și cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile).

<b>Clasificarea pe aparate, sisteme și organe</b>	<b>Frecvente</b> ( $\geq 1/100$ și $< 1/10$ )	<b>Mai puțin frecvente</b> ( $\geq 1/1000$ și $< 1/100$ )	<b>Rare</b> ( $\geq 1/10000$ și $< 1/1000$ )	<b>Cu frecvență necunoscută</b> (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)
<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>			Hipersensibilitate	Agravare a simptomelor angioedemului ereditar sau dobândit
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>		Reținere de lichide		
<b>Tulburări psihice</b>	Stări depresive Modificări de dispoziție	Scădere a libidoului	Creștere a libidoului	
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>	Cefalee	Migrenă		
<b>Tulburări oculare</b>			Intoleranță la lentile de contact	
<b>Tulburări vasculare</b>			Tromboembolism venos Tromboembolism arterial	

<b>Tulburări gastro-intestinale</b>	Greață Dureri abdominale	Vărsături Diaree		
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>		Erupții cutanate tranzitorii Urticarie	Eritem nodos Eritem polimorf	
<b>Tulburări ale aparatului genital și sânului</b>	Mastodinie Sensibilitate a sânilor	Hipertrofie mamară	Scurgeri de la nivelul vaginului Scurgeri de la nivelul sânului	
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>	Creștere ponderală		Scădere ponderală	

<sup>1</sup> A fost prezentat cel mai adecvat termen MedDRA pentru a descrie o anumită reacție adversă. Sinonimele sau afecțiunile înrudite nu sunt prezentate, dar trebuie luate, de asemenea în considerare.

#### Interacțiuni

Sângerările intermenstruale și/sau eșecul contraceptiv pot rezulta din interacțiunile 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  
București 011478 - RO  
e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)  
Website: [www.anm.ro](http://www.anm.ro)

## **4.9 Supradozaj**

Nu au fost raportate efecte dăunătoare grave în urma supradozajului.

Simptomele care pot apărea în urma supradozajului sunt: greață, vărsături și, la fetele tinere, sângerări vaginale ușoare. Nu există un antidot specific, iar tratamentul ulterior al supradozajului este simptomatic.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: hormoni sexuali și modulatori ai aparatului genital; contraceptive hormonale pentru uz sistemic; progestogeni și estrogeni, combinații fixe, codul ATC: G03AA09.

Acțiunea contraceptivă a COC se bazează pe interacțiunea mai multor factori, dintre care cei mai importanți sunt inhibarea ovulației și modificări ale secreției mucoasei cervicale. Suplimentar efectului de prevenire a sarcinii, comprimatele contraceptive mai au și alte câteva caracteristici pozitive care, împreună cu efectele negative (vezi punctele „Atenționări” și „Reacții adverse”) pot fi utile în alegerea unei metode contraceptive. Ciclurile menstruale sunt mai regulate, iar menstruația este adesea mai puțin dureroasă și sângerările mai ușoare. Pe lângă aceasta, în cazul CHC cu doze mari (50 μg de

etinilestradiol) există dovada unei reduceri a riscului de tumori fibrochistice ale sânilor, de chisturi ovariene, de boală inflamatorie pelvină, de sarcină ectopică și de cancer ovarian și de endometru. Dacă acest lucru este valabil și în cazul CHC cu doze mai mici rămâne să fie confirmat.

### *Copii și adolescenți*

Nu sunt date clinice disponibile referitoare la eficacitatea și siguranța utilizării la adolescente cu vârsta sub 18 ani.

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

### Desogestrel

#### Absorbție

Desogestrelul este absorbit rapid și complet după administrarea pe cale orală, fiind apoi transformat în etonogestrel. Concentrațiile plasmatice maxime sunt atinse după 1,5 ore de la administrarea unei doze unice. Biodisponibilitatea desogestrelului este de 62-81%.

#### Distribuție

Etonogestrelul se leagă de albumina serică și de globulina de legare a hormonilor sexuali (SHBG). Numai 2-4% din concentrația plasmatică totală a medicamentului este reprezentată de steroizi liberi, 40-70% fiind legate specific de SHBG. Creșterea SHBG, indusă de etinilestradiol, influențează legarea de proteinele plasmatice, determinând o creștere a fracțiunii legate de SHBG și o scădere a fracțiunii legate de albumină. Volumul aparent de distribuție al desogestrelului este de 1,5 l/kg.

#### Metabolizare

Etonogestrelul se metabolizează complet pe căile cunoscute de metabolizare ale steroizilor. Viteza clearance-ului metabolizării este de aproximativ 2 ml/min și kg. Nu s-au identificat interacțiuni cu etinilestradiolul în cazul administrării concomitente a acestuia.

*In vitro*, etinilestradiolul este un inhibitor reversibil al CYP2C19, CYP1A1 și CYP1A2 și, de asemenea, pe baza mecanismului de acțiune, este un inhibitor al CYP3A4/5, CYP2C8 și CYP2J2.

#### Eliminare

Concentrațiile plasmatice ale etonogestrelului scad în două faze. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de aproximativ 30 de ore. Desogestrelul și metaboliții săi sunt excretați corespunzător unui raport urinar:biliar de aproximativ 6:4.

#### Condiții la starea de echilibru

Proprietățile farmacocinetice ale etonogestrelului sunt influențate de concentrațiile serice ale hormonilor steroizi (SHBG), care sunt crescute de trei ori de către etinilestradiol. După administrarea zilnică, concentrațiile plasmatice ale medicamentului cresc de aproximativ două până la trei ori, atingând valorile stării de echilibru în a doua jumătate a ciclului de tratament.

### Etinilestradiol

#### Absorbție

Etinilestradiolul este absorbit rapid și complet după administrarea pe cale orală. Concentrațiile plasmatice maxime sunt atinse după aproximativ 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 aproximativ 5 l/kg.

#### Metabolizare

Etinilestradiolul este supus conjugării presistemice, atât la nivelul mucoasei intestinului subțire, cât și în ficat. 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 glucuronoconjuțați sau sulfonoconjuțați. Viteza clearance-ului prin metabolizare al etinilestradiolului este de aproximativ 5 ml/min și kg.

*In vitro*, etinilestradiol este un inhibitor reversibil al CYP2C19, CYP1A1 și CYP1A2 și, de asemenea, pe baza mecanismului de acțiune, este un inhibitor al CYP3A4/5, CYP2C8 și CYP2J2.

### Eliminare

Concentrația etinilestradiolului în ser scade în două faze, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare fiind de aproximativ 24 de ore. Nu se excretă medicament nemetabolizat; metaboliții etinilestradiolului sunt excretați într-un raport urină:bilă de 4:6. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al 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 aproximativ 30-40% mai mari decât cele obținute după administrarea unei singure doze.

## **5.3 Date preclinice de siguranță**

Datele preclinice de siguranță nu au evidențiat niciun risc special pentru om în cazul utilizării CHC conform recomandărilor. Acest lucru se bazează pe studiile farmacologice convenționale privind evaluarea toxicității după doze repetate, genotoxicității, carcinogenității și toxicității asupra funcției de reproducere. Cu toate acestea, trebuie avut în vedere că steroizii sexuali pot promova creșterea anumitor țesuturi sau tumori hormono-dependente.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Comprimetele filmate active

##### *Nucleu*

All-rac- $\alpha$ -Tocoferol  
Stearat de magneziu  
Dioxid de siliciu coloidal anhidru  
Acid stearic  
Povidonă K-30  
Amidon de cartofi  
Lactoză monohidrat

##### *Film*

Propilenglicol  
Macrogol 6000  
Hipromeloză tip 2910

#### Comprimetele filmate placebo

##### *Nucleu*

Celuloză microcristalină tip 12  
Lactoză  
Amidon de porumb pregelatinizat  
Stearat de magneziu  
Dioxid de siliciu coloidal anhidru

##### *Film*

Opadry II 85F21389 Green care conține:  
Alcool polivinilic  
Dioxid de titan (E171)  
Macrogol 3350  
Talc



Indigo carmin lac de aluminiu (E132)  
Galben de chinolină lac de aluminiu (E104)  
Oxid negru de fer (E172)  
Galben amurg FCF lac de aluminiu (E110)

## **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul

## **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani

## **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

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

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Cutie cu 1 blister din PVC-PVDC/Al cu 28 comprimate filmate (21 comprimate filmate active și 7 comprimate filmate placebo)  
Cutie cu 3 blistere din PVC-PVDC/Al a câte 28 comprimate filmate (21 comprimate filmate active și 7 comprimate filmate placebo)

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

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

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**

12040/2019/01-02

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

Data primei autorizări: Iunie 2019

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Iunie 2023

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