

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Belusha 0,02 mg /3 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

24 de comprimate filmate (active) albe până la aproape albe:

Fiecare comprimat filmat conține etinilestradiol 0,02 mg și drospirenonă 3 mg.

Excipienți cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat filmat conține lactoză monohidrat 48,53 mg și lecitină din soia 0,070 mg.

4 comprimate filmate placebo (inactive) verzi:

Comprimatul filmat nu conține substanțe active.

Excipienți cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat filmat conține lactoză anhidră 37,26 mg și galben amurg (E110) 0,003 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Comprimatele active sunt comprimate filmate rotunde, biconvexe, de culoare albă până la aproape albă, cu diametrul de 6 mm și care sunt gravate pe o față cu „G73”.

Comprimatele placebo sunt comprimate filmate rotunde, biconvexe, de culoare verde, cu diametrul de 6 mm, negravate.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Contracepție orală.

Decizia de a prescrie Belusha trebuie să ia în considerare factorii de risc actuali ai fiecărei femei, în special factorii de risc de tromboembolism venos (TEV) și gradul de risc de apariție a TEV în cazul administrării Belusha comparativ cu cel al altor CHC (vezi pct. 4.3 și 4.4).

4.2 Doze și mod de administrare

Mod de administrare: administrare orală.

Doze

Cum se administrează Belusha

Comprimatele trebuie administrate zilnic, aproximativ la aceeași oră, cu puțin lichid dacă este necesar, în ordinea indicată pe blister. Utilizarea comprimatelor este continuă. Se utilizează 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, după a 2-a sau a 3-a zi de la începerea administrării comprimatelor verzi placebo (ultimul rând de comprimate) și este posibil să nu se oprească înaintea începerii următoarei cutii.

Cum se începe administrarea Belusha

- *Dacă nu au fost utilizate anterior contraceptive hormonale (în ultima lună)*
Utilizarea comprimatelor trebuie începută în ziua 1 a ciclului menstrual natural (adică în prima zi a sângerării menstruale).
- *Trecerea de la un contraceptiv hormonal combinat (contraceptiv oral combinat (COC), inel vaginal sau platură transdermic)*
Este de preferat ca femeia să înceapă administrarea Belusha în prima zi după administrarea ultimului comprimat activ (ultimul comprimat conținând substanța activă) al COC utilizat anterior, dar nu mai târziu de prima zi după intervalul liber sau cu comprimate placebo al COC utilizat anterior. În cazul în care au fost utilizate inele vaginale sau plasturi transdermici, femeia trebuie să înceapă utilizarea Belusha de preferat în ziua înlăturării acestora, dar cel mai târziu atunci când ar fi trebuit efectuată următoarea aplicare.
- *Trecerea de la o metodă contraceptivă care conține numai progestogen (contraceptiv numai cu progestogen, soluții injectabile, implant) sau de la un dispozitiv intrauterin (DIU) cu eliberare de progestogen*
Femeia poate trece în orice zi de la contraceptive care conțin numai progestogen (de la un implant sau DIU în ziua în care acesta a fost îndepărtat, de la o formă injectabilă atunci când trebuie efectuată noua injecție) dar, în toate aceste cazuri, se recomandă să se utilizeze suplimentar o metodă contraceptivă 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*
Femeia trebuie sfătuită să înceapă administrarea comprimatelor din ziua 21 până în ziua 28 după naștere sau după un avort în al doilea trimestru de sarcină. Atunci când tratamentul este început mai târziu, femeia trebuie sfătuită să utilizeze o metodă contraceptivă suplimentară de tip barieră, în primele 7 zile de administrare a comprimatelor. Cu toate acestea, dacă a avut loc deja un contact sexual, trebuie mai întâi exclusă posibilitatea unei sarcini înaintea începerii utilizării COC sau femeia trebuie să aștepte primul ciclu menstrual.

Pentru femeile care alăptează vezi pct. 4.6.

Abordarea terapeutică în cazul comprimatelor omise

Comprimatele placebo (verzi) din ultimul (al patrulea) rând al blisterului pot fi trecute cu vederea. Cu toate acestea, ele trebuie eliminate, pentru a se evita prelungirea neintenționată a intervalului cu comprimate placebo. Următoarea recomandare se referă numai la **comprimatele active omise**:

Dacă utilizatoarea întârzie administrarea oricărui comprimat **mai puțin de 24 ore**, protecția contraceptivă nu este redusă. Femeia trebuie să utilizeze comprimatul imediat ce își aduce aminte iar restul comprimatelor trebuie administrate la ora obișnuită.

Dacă utilizatoarea întârzie administrarea oricărui comprimat **mai mult de 24 ore**, este posibil ca protecția contraceptivă să fie redusă. Abordarea terapeutică în cazul comprimatelor omise se poate baza pe următoarele două reguli de bază:

1. Intervalul fără comprimate recomandat este de 4 zile; administrarea comprimatului filmat nu trebuie niciodată întreruptă mai mult de 7 zile.
2. Este necesară o perioadă de 7 zile de administrare neîntreruptă a comprimatelor pentru a obține inhibarea corespunzătoare a axului hipotalamo-hipofizo-ovarian.

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

- **Zilele 1-7**

Utilizatoarea trebuie să utilizeze ultimul comprimat filmat omis imediat ce și-a amintit, chiar dacă aceasta implică administrarea a două comprimate filmate în același timp. Ulterior, trebuie să continue să își administreze comprimatele la ora obișnuită. Suplimentar, pentru următoarele 7 zile, trebuie să utilizeze o metodă contraceptivă de tip barieră, cum este prezervativul. În cazul în care a avut un contact sexual cu 7 zile înainte, 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.

- **Zilele 8-14**

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

- **Zilele 15-24**

Riscul reducerii protecției contraceptive este iminent din cauza apropierii fazei de administrare a comprimatelor placebo. Cu toate acestea, reducerea protecției contraceptive poate fi prevenită prin ajustarea schemei de administrare a comprimatelor. În cazul în care femeia urmează una din cele două opțiuni prezentate mai jos, nu se impun măsuri contraceptive suplimentare, cu condiția ca, în cele 7 zile care au precedat doza omisă, să își fi administrat 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. Utilizatoarea trebuie să își administreze ultimul comprimat filmat omis imediat ce își aduce aminte, chiar dacă aceasta implică administrarea a două comprimate filmate în același timp. După aceea se va continua administrarea comprimatelor filmate la ora obișnuită până atunci când sunt utilizate toate comprimatele active. Cele 4 comprimate placebo verzi de pe ultimul rând trebuie eliminate. Următoarea cutie se va începe imediat. Este puțin probabil ca pacienta să aibă o sângerare de întrerupere până la terminarea comprimatelor active din al doilea blister, dar poate prezenta pătare sau sângeri intermenstruale în zilele în care sunt administrate comprimatele filmate.
2. Femeia poate fi, de asemenea, sfătuită să întrerupă administrarea comprimatelor active din blisterul utilizat. În acest caz, ea trebuie să utilizeze comprimatele placebo verzi de pe ultimul rând timp de până la 4 zile, incluzând zilele în care a omis să utilizeze comprimatele, și apoi să continue cu blisterul următor.

În cazul în care femeia omite administrarea comprimatelor, iar ulterior nu apare menstruația în timpul fazei de administrare a comprimatelor placebo, atunci se poate lua în considerare existența sarcinii.

Recomandări în cazul tulburărilor gastro-intestinale

În cazul unor tulburări gastro-intestinale severe (de exemplu vărsături sau diaree), absorbția poate fi incompletă și trebuie luate măsuri contraceptive suplimentare.

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 24 ore față de ora obișnuită de administrare a comprimatului. Dacă trec mai mult de 24 ore, se aplică măsurile privind comprimatele omise, așa cum sunt ele descrise la

pct. 4.2 „Abordarea terapeutică în cazul comprimatelor 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 amână apariția unei sângerări menstruale

Pentru a amâna apariția sângerării, administrarea Belusha trebuie continuată cu o cutie nouă, fără a mai utiliza comprimatele placebo din blisterul utilizat. Prolungirea perioadei poate fi continuată oricât până la terminarea comprimatelor active din al doilea blister. Pe parcursul administrării celui de al doilea blister pot să apară mici sângerări sau sângerări neregulate. Utilizarea normală a Belusha revine la normal după perioada de administrare a comprimatelor placebo.

Pentru a schimba apariția menstruației în altă zi a săptămânii decât cea obișnuită conform schemei curente de administrare a comprimatelor, poate fi recomandată scurtarea perioadei de administrare a comprimatelor 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 intermenstruale sau pătare pe parcursul administrării blisterului următor (la fel ca în cazul amânării menstruației).

4.3 Contraindicații

Contraceptivele hormonale combinate (CHC) nu trebuie utilizate dacă există una dintre afecțiunile sau situațiile de mai jos. Dacă vreuna dintre afecțiunile de mai jos apare pentru prima dată în timpul administrării CHC, administrarea acestora trebuie oprită imediat.

- Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Hipersensibilitate la arahide sau soia
- 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 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 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 sunt:
 - diabet zaharat cu simptome vasculare
 - hipertensiune arterială severă
 - dislipoproteinemie severă
- Prezența sau antecedente de afecțiuni hepatice severe atât timp cât funcția hepatică nu a revenit la normal
- Insuficiență renală severă sau acută
- Prezența sau antecedente de tumori hepatice (benigne sau maligne)
- Existența sau suspectarea malignității dependente de hormonii sexuali (de exemplu la nivelul organelor genitale sau sânilor)
- Sângerări vaginale de etiologie necunoscută.

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

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Atenționări

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 Belusha.

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 Belusha.

Utilizarea CHC trebuie întreruptă în caz de tromboembolism venos sau arterial suspectat sau confirmat. Dacă se inițiază tratamentul anticoagulant, se impune inițierea unei metode alternative adecvate de contracepție din cauza teratogenității tratamentului anticoagulant (cumarinice).

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

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

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

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

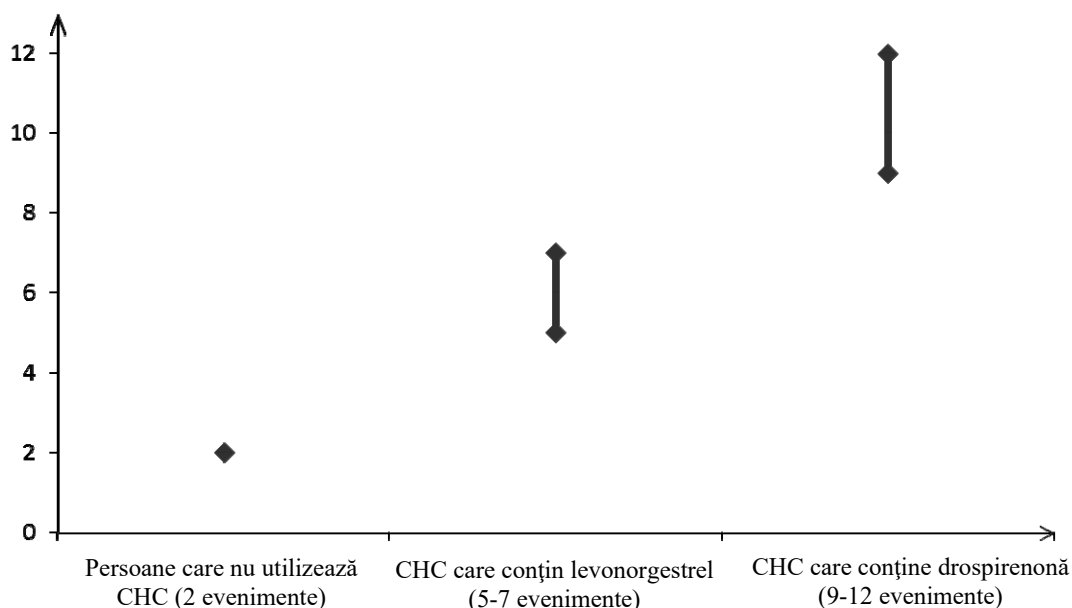
În 1-2% din cazuri, TEV poate fi letal.

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

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

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

Număr de evenimente TEV



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).

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

Tabel: Factori de risc de TEV

Factor de risc	Observație
Obezitate (indice de masă corporală peste 30 kg/m ²)	Riscul crește substanțial odată cu creșterea IMC. Este deosebit de important de luat în considerare dacă sunt prezenți și alți factori de risc.
Imobilizare prelungită, intervenție chirurgicală majoră, orice fel de intervenție chirurgicală la nivelul membrelor inferioare 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/comprimatului/inelului vaginal (în cazul intervenției chirurgicale de elecție cu cel puțin patru săptămâni înainte) și nereluarea acestuia 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 Belusha.
Prezența antecedentelor heredocolaterale (de exemplu, tromboembolism venos)	Dacă se suspectează o predispoziție ereditară, femeia trebuie trimisă la un specialist pentru recomandări

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).	înainte de a se decide în legătură cu utilizarea oricărui CHC.
Alte afecțiuni medicale asociate cu TEV	Neoplasm, 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 utilizează 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 amețeli severe;
- ritm rapid sau neregulat.

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

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

Dacă ocluzia apare la nivelul ochiului, simptomele pot varia de la 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). Belusha 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 utilizează 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;
- apariție bruscă de probleme la mers, amețeli, pierdere a echilibrului sau coordonării;
- apariție bruscă a confuziei, problemelor de vorbire sau de înțelegere;
- apariție bruscă a problemelor de vedere la unul sau ambii ochi;
- cefalee bruscă, severă sau prelungită, fără cauză cunoscută;
- pierdere a 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 amețeli;
- slăbiciune extremă, anxietate sau lipsă de aer;
- ritm cardiac rapid sau neregulat.

• **Tumori**

În unele studii epidemiologice s-a raportat un risc crescut de neoplasm de col uterin la femeile care utilizează o perioadă lungă de timp COC (>5 ani), dar încă există controverse privind măsura în care acest risc poate fi influențat de către comportamentul sexual și de alți factori cum este virusul

papiloma uman (HPV).

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

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

Riscul de neoplasm endometrial și ovarian este redus atunci când se utilizează COC cu doze mai mari (0,05 mg etinilestradiol). Rămâne de confirmat dacă această situație este valabilă, de asemenea, în cazul COC cu doze mai mici.

- **Alte afecțiuni**

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

Componenta progestativă a acestui medicament este un antagonist al aldosteronului cu proprietăți de economisire a potasiului. În majoritatea cazurilor, nu este așteptată nicio creștere a valorilor potasiului. Într-un studiu clinic, la unii pacienți cu insuficiență renală ușoară sau moderată și utilizare concomitentă a medicamentelor care economisesc potasiul au crescut ușor, dar nu semnificativ, valorile concentrațiilor plasmatice ale potasiului în timpul administrării de drospirenonă. În concluzie, este recomandată monitorizarea potasemiei în timpul primului ciclu de tratament la pacientele cu insuficiență renală și o potasemie anterioară tratamentului în intervalul superior de referință, mai ales în timpul utilizării concomitente a medicamentelor care economisesc potasiul. Vezi, de asemenea, pct. 4.5.

Femeile cu hipertrigliceridemie sau antecedente heredocolaterale de hipertrigliceridemie pot prezenta un risc crescut de apariție a pancreatitei în cazul utilizării COC.

Deși a fost raportată o ușoară creștere a tensiunii arteriale la multe femei care utilizează COC, creșterile de tensiune arterială relevante clinic sunt rare. Numai în aceste cazuri rare se justifică întreruperea imediată a utilizării COC. Dacă, în timpul utilizării COC, în condițiile hipertensiunii arteriale preexistente, valorile tensiunii arteriale constant crescute sau creșterea semnificativă a tensiunii arteriale nu răspund în mod adecvat la tratamentul antihipertensiv, administrarea COC trebuie întreruptă. Atunci când se consideră necesar, utilizarea COC 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 al utilizării COC, dar dovezile asocierii cu utilizarea COC nu sunt concludente: icter și/sau prurit colestatic; litiază biliară; porfirie; lupus eritematos sistemic; sindrom hemolitic uremic; coree Sydenham; herpes gestațional; pierderea auzului legată de otoscleroză.

La femeile cu angioedem ereditar, estrogenii exogeni pot induce sau agrava simptomele

angioedemului.

Tulburările acute sau cronice ale funcției hepatice pot necesita întreruperea utilizării COC până atunci când markerii funcției hepatice revin la normal. Reapariția icterului colestatic și/sau a pruritului determinat de coleastăză, apărute anterior în timpul sarcinii sau al utilizării anterioare de steroizi sexuali necesită întreruperea COC.

Deși COC pot avea efect asupra rezistenței periferice la insulină și asupra toleranței la glucoză, nu există nicio dovadă asupra necesității de a modifica schema de tratament la femeile cu diabet zaharat în timpul utilizării COC care conțin doze mici (care conțin < 0,05 mg etinilestradiol). Totuși, femeile cu diabet zaharat trebuie monitorizate cu atenție în special în prima fază a utilizării COC.

Agravarea depresiei endogene sau epilepsiei, a bolii Crohn și a colitei ulceroase au fost raportate în cursul administrării de COC.

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 COC.

Consult medical/examene medicale

Înainte de inițierea sau reinstituirea utilizării Belusha, 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 Belusha 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, contraceptivele hormonale orale nu oferă protecție împotriva infecției cu HIV (SIDA) și a altor boli cu transmitere sexuală.

Reducerea eficacității

Eficacitatea COC poate fi redusă de exemplu, în cazul omiterii comprimatelor active (vezi pct. 4.2), tulburărilor gastro-intestinale în timpul administrării comprimatelor active (vezi pct. 4.2) sau tratamentului medicamentos concomitent (vezi pct. 4.5).

Control redus al ciclului menstrual

Similar tuturor COC, pot să apară sângerări neregulate (pete sau sângerări intermenstruale), în special în cursul primelor luni de administrare. 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 sunt indicate 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 COC au fost utilizate conform recomandărilor descrise la pct. 4.2, este puțin probabil ca femeia să fie gravidă. Cu toate acestea, dacă COC nu au fost administrate în conformitate cu aceste recomandări, înainte ca prima sângerare de întrerupere să fie absentă sau dacă sunt absente două sângerări de întrerupere, trebuie exclusă existența unei sarcini, înainte de a continua utilizarea COC.

Creșteri ale ALAT

În cadrul studiilor clinice efectuate la pacienți tratați pentru infecții cu virusul hepatitei C (VHC) cu

medicamente care conțin ombitasvir/paritaprevir/ritonavir și dasabuvir, împreună cu sau fără ribavirin, creșteri ale valorilor transaminazelor (ALAT) de peste 5 ori limita superioară a normalului (LSN) au apărut semnificativ mai frecvent la femeile care utilizau medicamente care conțin etinilestradiol, cum sunt contraceptive hormonale combinate (CHC) (vezi pct. 4.3 și 4.5).

Excipienți

Comprimatele filmate active conțin lactoză monohidrat 48,53 mg per comprimat filmat, iar cele inactivate conțin lactoză 37,26 mg per comprimat filmat. 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 active conțin lecitină din soia 0,07 mg per comprimat filmat. Acest medicament nu trebuie administrat la pacientele cu alergii la arahide sau soia.

Comprimatele filmate placebo conțin agentul de colorare Galben amurg FCF (E110), care poate provoca reacții alergice.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Notă: Informațiile de prescriere pentru medicamentele administrate concomitent trebuie să fie consultate pentru a se identifica potențialele interacțiuni.

Interacțiuni farmacodinamice

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

Interacțiuni farmacocinetice

- Efectele altor medicamente asupra Belusha
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. Inducția enzimatică maximă este observată, în general, în decurs de câteva săptămâni. După întreruperea tratamentului, inducția enzimatică poate persista aproximativ 4 săptămâni.

Tratament de scurtă durată

Femeile tratate cu medicamente care induc enzimele microzomale trebuie să utilizeze temporar o metodă de tip barieră sau o altă metodă contraceptivă suplimentară COC. Metoda de tip barieră trebuie utilizată pe toată durata tratamentului concomitent și încă 28 de zile după întreruperea tratamentului. Dacă administrarea concomitentă a medicamentului depășește perioada de administrare a comprimatelor active din blisterul curent de COC, comprimatele placebo trebuie eliminate și administrarea următorului blister de COC trebuie începută imediat.

Tratament de lungă durată

Femeile cărora li se administrează un tratament pe termen lung cu medicamente cu efect inductor al enzimelor hepatice, este recomandată o altă metodă de contracepție non-hormonală, mai sigură.

Următoarele interacțiuni au fost raportate în literatura de specialitate.

Medicamente care cresc clearance-ul COC (eficacitate a COC redusă prin inducție enzimatică), de exemplu:

Barbiturice, bosentan, carbamazepină, fenitoină, primidonă, rifampicină și medicamente utilizate

pentru tratamentul HIV: ritonavir, nevirapină și efavirenz și, de asemenea, posibil felbamat, griseofulvină, oxcarbazepină, topiramat și medicamente care conțin sunătoare (*Hypericum perforatum*).

Medicamente cu efecte variabile asupra clearance-ului COC:

Atunci când sunt administrate concomitent cu COC, multe asocieri de inhibitori ai proteazei HIV și inhibitori non-nucleozidici ai revers transcriptazei, inclusiv asocieri cu inhibitori HCV, pot crește sau reduce concentrațiile plasmatice ale estrogenului sau progestativelor. În unele cazuri, efectul acestor modificări poate fi relevant din punct de vedere clinic.

De aceea, trebuie consultate informațiile privind prescrierea medicamentelor anti HIV/HCV administrate concomitent pentru a identifica posibilele interacțiuni și orice recomandări legate de acestea. Dacă există vreo îndoială, femeile la care se administrează tratament cu inhibitori ai proteazei sau inhibitori non-nucleozidici ai revers transcriptazei trebuie să utilizeze o metodă de barieră suplimentară.

Substanțe active care reduc clearance-ul COC (inhibitori enzimatici):

Relevanța clinică a interacțiunilor potențiale cu inhibitorii enzimatici rămâne necunoscută.

Administrarea concomitentă de inhibitori puternici ai CYP3A4 pot cauza creșterea concentrațiilor plasmatice ale estrogenilor sau progestativelor sau a ambelor.

În cadrul unui studiu cu doze multiple, efectuat cu asocierea drospironă (3 mg/zi) / etinilestradiol (0,02 mg/zi), administrarea concomitentă a inhibitorului puternic al CYP3A4 ketoconazol timp de 10 zile a determinat creșterea ASC (0-24 h) a drospirononei de 2,7 ori și, respectiv, a etinilestradiolului de 1,4 ori.

S-a demonstrat că Etoricoxibul administrat în doze de 60-120 mg/zi cauzează creșterea concentrațiilor plasmatice de etinilestradiol de 1,4-1,6 ori atunci când este administrat concomitent cu un contraceptiv hormonal combinat care conține etinilestradiol în doze de 0,035 mg.

- Efectele Belusha asupra altor medicamente

Contraceptivele orale pot influența metabolizarea anumitor substanțe active. Astfel, concentrația plasmatică și tisulară a acestora poate crește (de exemplu ciclosporina) sau poate scădea (de exemplu lamotrigina).

Pe baza datelor provenite din studii de interacțiune in vivo efectuate la femei voluntare la care s-a administrat omeprazol, simvastatină sau midazolam ca indicatori de substrat, este improbabilă o interacțiune relevantă clinic a drospirononei administrate în doze de 3 mg cu metabolizarea altor substanțe active mediată de izoenzimele citocromului P450.

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

- Alte forme de interacțiune

La pacientele fără insuficiență renală, utilizarea concomitentă a drospirononei și a inhibitorilor ECA sau AINS nu a demonstrat un efect semnificativ asupra potasiului plasmatic. Cu toate acestea, folosirea concomitentă a Belusha cu antagoniști ai aldosteronului sau diuretice care economisesc potasiul nu a fost studiată. În acest caz, concentrațiile plasmatice de potasiu trebuie să fie monitorizate în timpul primului ciclu de tratament. Vezi, de asemenea, pct. 4.4.

- Investigații diagnostice

Utilizarea steroizilor contraceptivi poate influența rezultatele anumitor teste de laborator incluzând parametrii biochimici ai funcției hepatice, tiroidiene, corticosuprarenaliene și renale; concentrațiile plasmatice ale proteinelor (de transport), de exemplu ale globulinei care leagă corticosteroidii și fracțiunile lipidice/lipoproteice, parametrii metabolismului glucidic și parametrii coagulării și

fibrinolizei. În general, modificările valorilor parametrilor se încadrează în limitele normale. Drospirenona determină o creștere a activității reninei plasmatică și a aldosteronului plasmatic indusă de activitatea sa antiminerocorticoïdă ușoară.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Administrarea Belusha nu este indicată în timpul sarcinii.

Dacă sarcina apare în timpul utilizării Belusha, administrarea acesteia trebuie întreruptă imediat. Studii epidemiologice extinse nu au evidențiat niciun risc crescut de defecte la naștere la copii născuți din mame care au utilizat COC înainte sarcinii și niciun efect teratogen în cazul în care COC au fost utilizate, în mod inadecvat, în timpul sarcinii.

Studiile la animale au demonstrat reacții adverse în cursul sarcinii și alăptării (vezi pct. 5.3). Pe baza acestor date despre animale, reacțiile adverse cauzate de acțiunea hormonală a componentelor active nu pot fi excluse. Cu toate acestea, experiența generală cu COC în timpul sarcinii nu a oferit dovezi privind un efect advers la oameni.

Datele disponibile privind utilizarea de etinilestradiol și drospirenonă în timpul sarcinii sunt prea limitate ca să permită stabilirea unor concluzii privind efectele negative ale combinației etinilestradiol/drospirenonă asupra sarcinii, sănătății fătului sau nou-născutului. Până în prezent, nu sunt disponibile date epidemiologice relevante.

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

Alăptarea

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

Fertilitatea

Belusha este indicat pentru prevenirea sarcinii. Pentru informații privind revenirea fertilității, vezi pct. 5.1.

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

Nu au fost efectuate studii asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Nu au fost observate efecte asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje la utilizatoarele de COC.

4.8 Reacții adverse

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

Următoarele reacții adverse ale medicamentului au fost raportate în timpul utilizării contraceptivelor orale combinate pe bază de drospirenonă și etinilestradiol.

Tabelul de mai jos raportează reacțiile adverse, în funcție de clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe (Clasificarea ASO MedDRA). Frecvențele se bazează pe datele din cadrul studiilor clinice. Pentru descrierea unei anumite reacții adverse, a sinonimelor acesteia și a afecțiunilor înrudite este utilizat termenul MedDRA cel mai adecvat.

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe (MedDRA versiunea 18.0)	Frecvența reacțiilor adverse			
	Frecvente (≥1/100 și <1/10)	Mai puțin frecvente (≥1/1000 și <1/100)	Rare (≥1/10000 și <1/1000)	Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
Infecții și infestări			Candidoze	
Tulburări hematologice și limfatice			Anemie Trombocitopenie	
Tulburări ale sistemului imunitar			Reacții alergice	Hipersensibilitate
Tulburări endocrine			Tulburări endocrine	
Tulburări metabolice și de nutriție			Apetit alimentar crescut Anorexie Hiperpotasemie Hiponatremie	
Tulburări psihice	Labilitate emoțională	Depresie Nervozitate Somnolență	Anorgasmie Insomnie	
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	Amețeli Parestezie	Vertij Tremor	
Tulburări oculare			Conjunctivită Xeroftalmie Tulburări oculare	
Tulburări cardiace			Tahicardie	
Tulburări vasculare		Migrene Vene varicoase Hipertensiune arterială	Tromboembolism venos (TEV) Tromboembolism arterial (TEA) Flebită Tulburări vasculare Sincopă Epistaxis	
Tulburări gastro-intestinale	Greață	Durere abdominală Vărsături Dispepsie Flatulență Gastrită Diaree	Mărire a abdomenului Tulburări gastro-intestinale Plenitudine gastro-intestinală Hernie hiatală Candidoză orală Constipație Xerostomie	
Tulburări hepatobiliare			Colică biliară Colecistită	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Acnee Prurit Erupții cutanate tranzitorii	Cloasmă Eczemă Alopecie Dermatită acneiformă Xerodermie Eritem nodos	Eritem polimorf

			Hipertricoză Afecțiuni cutanate Vergeturi Dermatită de contact Dermatită de fotosensibilitate Noduli cutanați	
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		Dorsalgie Durere la nivelul extremităților Crampe musculare		
Tulburări ale aparatului genital și sânelui	Mastodinie Metroragie* Amenoree	Candidoză vaginală Durere pelvină Mărire a sânelor Sân fibrochistic Sângerări uterine/vaginale* Leucoree Bufeuri Vaginită Tulburări menstruale Dismenoree Hipomenoree Menoragie Uscăciune vaginală Modificare a valorilor Testului Papanicolau Libido redus	Dispareunie Vulvovaginită Sângerare postcoitală Sângerare de întrerupere Chist mamar Hiperplazie mamară Neoplasm mamar Polip cervical Atrofie endometrială Chist ovarian Mărire a uterului	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Astenie Hipersudorație Edem (Edem generalizat, Edem periferic, Edem facial)	Stare generală de rău	
Investigații diagnostice		Creștere în greutate	Scădere în greutate	

* sângerările neregulate dispar, de obicei, pe parcursul continuării tratamentului

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 COC au fost raportate următoarele reacții adverse grave, care sunt discutate la pct. 4.4 „Atenționări și precauții speciale pentru utilizare”:

- afecțiuni tromboembolice venoase;
- afecțiuni tromboembolice arteriale;
- hipertensiune arterială;
- tumori hepatice;
- apariția sau agravarea unor afecțiuni pentru care nu este concludentă legătura cu administrarea de COC: boală Crohn, colită ulcerativă, epilepsie, miom uterin, porfirie, lupus eritematos

- sistemic, herpes gestațional, coree Sydenham, sindrom hemolitic uremic, icter colestatic;
- cloasmă;
 - tulburări acute sau cronice ale funcțiilor hepatice care pot necesita întreruperea utilizării COC până când parametrii funcțiilor hepatice revin la valori normale;
 - la femeile cu agioedem ereditar, estrogenii exogeni pot induce sau agrava simptomele angioedemului.

Frecvența diagnosticării neoplasmului mamar este foarte ușor crescută la femeile care utilizează COC. Deoarece neoplasmul mamar este rar la femeile cu vârsta sub 40 de ani, numărul de cazuri de neoplasm mamar diagnosticate suplimentar este mic, în comparație cu riscul general de neoplasm mamar. Nu se cunoaște relația cauzală cu utilizarea COC. Pentru informații suplimentare, vezi pct. 4.3 și 4.4.

Interacțiuni

Pot apare sângerări intermenstruale și/sau scădere a efectului contraceptiv ca urmare a 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 prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>. Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
Tel: + 4 0757 117 259
Fax: +4 0213 163 497
e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

Nu a existat încă niciun caz de supradozaj cu Belusha. Pe baza experienței generale cu contraceptivele orale combinate, simptomele care pot apărea în cazul unui supradozaj cu comprimate active sunt: greață, vărsături și sângerări de întrerupere. Sângerarea de întrerupere poate apare chiar la fete înainte de prima sângerare menstruală, dacă iau medicamentul în mod accidental. Nu există antidot specific, iar tratamentul ulterior trebuie să fie simptomatic.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

Indice Pearl: pentru eșecul metodei: 0,41 (limită superioară bilaterală a intervalului de încredere 95%: 0,85).

Indice Pearl general (eșecul metodei + eșecul pacientei): 0,80 (limită superioară bilaterală a intervalului de încredere 95%: 1,30).

Mecanism de acțiune

Efectul contraceptiv al Belusha se bazează pe interacțiunea mai multor factori, dintre care cei mai importanți sunt inhibarea ovulației și modificări ale endometriului.

În cadrul unui studiu privind inhibarea ovulației, desfășurat pe durata a 3 cicluri menstruale, care a comparat administrarea combinației drospirenonă 3 mg/etinilestradiol 0,02 mg în regim de 24 de zile

și, respectiv, 21 de zile, regimul de 24 de zile a fost asociat cu o suprimare mai mare a dezvoltării foliculare. După erorile de dozaj introduse intenționat în timpul celui de-al treilea ciclu de tratament, un procent mai mare de femei din grupul la care s-a administrat regimul de 21 de zile au prezentat activitate ovariană, incluzând ovulații, comparativ cu femeile la care s-a administrat regimul de 24 de zile. La 91,8% din femeile la care s-a administrat regimul de 24 de zile activitatea ovariană a revenit la valorile dinaintea inițierii tratamentului pe parcursul următorului ciclu menstrual după tratament.

Belusha este un contraceptiv oral combinat cu etinilestradiol și progestogenul drospirenona. Într-un dozaj terapeutic, drospirenona posedă, de asemenea, proprietăți antiandrogenice și ușoară activitate anti-mineralo-corticoidă. Nu are nicio activitate estrogenică, glucocorticoidă și antiglucocorticoidă. Aceasta conferă drospirenonei un profil farmacologic foarte asemănător celui al hormonului natural progesteron.

Din studiile clinice, există indicații privind faptul că proprietățile minore anti-mineralo-corticoide ale combinației drospirenonă/etinilestradiol implică un ușor efect anti-mineralo-corticoid.

Utilizarea combinației drospirenonă și etinilestradiol în tratamentul acneei vulgare moderate la femei a fost evaluată în două studii multicentrice, de tip dublu-orb, randomizate, controlate cu placebo.

După 6 luni de tratament, în comparație cu placebo, utilizarea de drospirenonă/etinilestradiol a produs o reducere semnificativă statistic mai mare cu 15,6% a leziunilor inflamatorii (49,3% comparativ cu 33,7%), cu 18,5% a celor non-inflamatorii (40,6% comparativ cu 22,1%) și cu 16,5% a numărului total de leziuni (44,6% în comparație cu 28,1%). În plus, un procent de cazuri mai mare, 11,8% (18,6% comparativ cu 6,8%) au prezentat o evaluare “clară” sau “aproape clară”, pe scala de evaluare globală a investigatorului [Investigator’s Stated Global Assessment (ISGA)].

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Drospirenonă

Absorbție

Drospirenona administrată oral este absorbită rapid și aproape complet. Concentrațiile maxime ale substanței active în plasmă de aproape 38 ng/ml sunt atinse la aproximativ 1-2 ore după ingestia unei singure doze. Biodisponibilitatea este între 76 și 85%. Ingestia concomitentă a alimentelor nu are influență asupra biodisponibilității drospirenonei.

Distribuție

După administrarea orală, concentrațiile plasmatice ale drospirenonei scad, cu un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare de 31 de ore. Drospirenona se leagă de albumina serică și nu se leagă de SHBG (globulina de legare a hormonilor sexuali) sau de CBG (globulina de legare a cortizolului). Numai 3-5% din concentrația plasmatică totală a substanței active este reprezentată de steroizi liberi. Creșterea SHBG, indusă de etinilestradiol, nu influențează legarea drospirenonei de proteinele plasmatice. Volumul mediu aparent de distribuție al drospirenonei este $3,7 \pm 1,2$ l/kg.

Metabolizare

După administrarea orală, drospirenona este metabolizată în proporție mare. În plasmă, principalii metaboliții sunt: forma acidă a drospirenonei, obținută prin deschiderea inelului lactonei și 4,5-dihidro-drospirenonă-3-sulfat, formată prin reducere și sulfatare ulterioară. De asemenea, drospirenona este supusă metabolizării oxidative catalizate de CYP3A4.

In vitro, drospirenona este capabilă să inhibe slab până la moderat izoenzimele citocromului P450 CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 și CYP3A4.

Eliminare

Rata clearance-ului metabolic al drospirenonei în plasmă este de $1,5 \pm 0,2$ ml/min/kg. Drospirenona este excretată numai în cantitate minimă sub formă nemodificată. Metaboliții drospirenonei sunt excretați în materiile fecale și în urină, cu un raport de excreție de aproximativ 1,2 până la 1,4. Timpul

de înjumătățire plasmatică prin eliminare, în cazul excreției metaboliților prin urină și materii fecale, este de aproximativ 40 de ore.

Condiții la starea de echilibru

În timpul unui ciclu de tratament, concentrațiile plasmatice maxime ale drospirenonei la starea de echilibru sunt de aproximativ 70 ng/ml și sunt atinse după aproximativ 8 zile de tratament. Concentrațiile plasmatice ale drospirenonei au fost cumulate printr-un factor de aproximativ 3, ca o consecință a raportului dintre timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare și intervalul de dozare.

Grupe speciale de pacienți

Efectul insuficienței renale

La femeile cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei, Cl_{cr} , 50-80 ml/min), concentrațiile plasmatice ale drospirenonei la starea de echilibru, au fost comparabile cu cele ale femeilor cu funcție renală normală. Concentrațiile plasmatice ale drospirenonei au fost în medie cu 37% mai mari la femeile cu insuficiență renală moderată (Cl_{cr} , 30-50 ml/min) comparativ cu cele ale femeilor cu funcție renală normală. De asemenea, tratamentul cu drospirononă a fost bine tolerat la femeile cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Tratamentul cu drospirononă nu a demonstrat un efect semnificativ clinic asupra potasemiei.

Efectul insuficienței hepatice

Într-un studiu clinic cu doză unică, clearance-ul oral (CL/F) a fost redus cu aproximativ 50% la voluntare cu insuficiență hepatică moderată, comparativ cu cel al voluntarelor cu funcție hepatică normală. Scăderea clearance-ului drospirenonei observată la voluntare cu insuficiență hepatică moderată nu a determinat nicio diferență aparentă în ceea ce privește concentrațiile plasmatice de potasiu. Chiar și în prezența diabetului zaharat și a tratamentului concomitent cu spironolactonă (doi factori care pot predispuce pacienta la hiperpotasemie), nu s-a observat o creștere a concentrațiilor plasmatice de potasiu peste limita superioară a intervalului valorilor normale. Se poate concluziona că drospirononă este bine tolerată de către pacientele cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (Child-Pugh B).

Grupuri etnice

Nu au fost observate diferențe relevante clinic ale particularităților farmacocinetice ale drospirononei sau etinilestradiolului între femeile japoneze și cele caucaziene.

Etinilestradiol

Absorbție

Etinilestradiolul administrat oral se absoarbe rapid și aproape complet. Concentrațiile plasmatice maxime de aproximativ 33 pg/ml sunt atinse într-un interval de 1-2 ore, după administrarea unei doze orale unice. Biodisponibilitatea absolută, ca rezultat al conjugării presistemice și metabolizării la nivelul primului pasaj hepatic este de aproximativ 60%. Ingestia concomitentă a alimentelor a redus biodisponibilitatea etinilestradiolului la aproximativ 25% dintre subiecții investigați, în timp ce la ceilalți nu s-au observat modificări.

Distribuție

Concentrațiile plasmatice de etinilestradiol scad în două faze, faza de eliminare terminală fiind caracterizată de un timp de înjumătățire plasmatică de aproximativ 24 ore. Etinilestradiolul este legat în proporție mare, dar nespecific, de albumina serică (aproximativ 98,5%) și determină o creștere a concentrațiilor plasmatice de SHBG și a CBG. S-a determinat un volum aparent de distribuție de aproximativ 5 l/kg.

Metabolizare

Etinilestradiolul este supus metabolizării semnificative la nivel intestinal și al primului pasaj hepatic. 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 ml/min/kg.

In vitro, etinilestradiolul este un inhibitor reversibil al CYP2C19, CYP1A1 și CYP1A2, precum și un inhibitor bazat pe mecanism al CYP3A4/5, CYP2C8 și CYP2J2.

Eliminare

Etinilestradiolul nu este excretat sub formă nemodificată în cantitate semnificativă. Metaboliții etinilestradiolului sunt excretați într-un raport urină:bilă de 4:6. Timpul de înjumătățire plasmatică al excreției metaboliților este de aproximativ 1 zi.

Condiții la starea de echilibru

Condițiile stării de echilibru sunt atinse în timpul celei de-a doua jumătăți a ciclului de tratament și concentrațiile plasmatice de etinilestradiol se cumulează cu un factor de aproximativ 2,0 până la 2,3.

5.3 Datele preclinice de siguranță

La animalele de laborator, efectele etinilestradiolului și drospirenonei s-au limitat la cele asociate cu acțiunea farmacologică cunoscută. În mod particular, studiile privind toxicitatea asupra funcției de reproducere au revelat efecte embriotoxice și fetotoxice la animale, care sunt considerate specifice speciei. La feteșii de șobolani, dar nu și la cei de maimuțe, la expuneri superioare celor ale persoanelor care utilizează drospirenonă/etinilestradiol, s-au observat efecte asupra diferențierii sexuale.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu (comprimate active):

Lactoză monohidrat
Amidon de porumb
Amidon de porumb pregelatinizat
Copolimer macrogol alcool polivinilic
Stearat de magneziu.

Film (comprimate active):

Alcool polivinilic
Dioxid de titan (E171)
Talc
Macrogol 3350
Lecitină din soia.

Nucleu (placebo):

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

Film (placebo):

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 (E110).

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 25 °C. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Belusha 0,02 mg /3 mg comprimate filmate este ambalat în blistere incolore, transparente din PVC/PE/PVdC-Al. Blisterele sunt ambalate în cutii care conțin prospectul, un etui pentru păstrarea blisterelor și etichete corespunzătoare zilelor săptămânii incluse în fiecare cutie.

Mărimi de ambalaj:

1 x (24+4) comprimate filmate

3 x (24+4) comprimate filmate

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor sau alte instrucțiuni de manipulare

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

8394/2015/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Septembrie 2011

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Noiembrie 2015

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Aprilie 2021