

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Belara comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un comprimat filmat conține acetat de clormadinonă 2 mg și etinilestradiol 0,030 mg.
Excipient cu efect cunoscut: lactoză monohidrat 69,545 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Comprimate filmate, rotunde, de culoare roz deschis.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Contracepție hormonală.

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

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Comprimatul filmat trebuie administrat zilnic, la aceeași oră (de preferință seara), timp de 21 zile consecutive, urmate de o pauză de 7 zile în care nu se vor administra comprimate filmate; după două până la cel mult patru zile de la administrarea ultimului comprimat filmat, trebuie să apară o sângerare de întrerupere, similară sângerării menstruale.

După intervalul de șapte zile în care nu se administrează comprimate, tratamentul trebuie continuat cu următorul blister de Belara, indiferent dacă sângerarea s-a oprit sau nu.

Comprimatele filmate trebuie scoase din blister prin apăsare, la poziția marcată cu ziua corespunzătoare din săptămână și trebuie înghițite întregi, cu puțin lichid, dacă este necesar. Comprimatele filmate trebuie administrate zilnic, urmând direcția indicată de săgeată.

Inițierea administrării comprimatelor filmate

În cazul în care nu s-a administrat anterior un contraceptiv hormonal (în timpul ultimului ciclu menstrual)

Primul comprimat filmat trebuie administrat în prima zi a următoarei sângerări menstruale. Dacă primul comprimat filmat este administrat în prima zi de menstruație, contracepția începe din prima zi de administrare și se menține, de asemenea, în timpul intervalului de șapte zile în care nu se administrează medicamentul.

Primul comprimat filmat poate fi, de asemenea, administrat în ziua a doua – a cincea a ciclului menstrual, indiferent dacă sângerarea s-a oprit sau nu. În acest caz trebuie utilizate măsuri suplimentare de contracepție mecanică în primele șapte zile de administrare.

Dacă menstruația a început de mai mult de cinci zile, pacienta trebuie instruită să aștepte următorul ciclu menstrual înainte de a începe administrarea Belara.

Trecerea de la un alt contraceptiv hormonal la Belara

Trecerea de la un contraceptiv hormonal (CHC) cu administrare de 22 zile sau 21 zile

Toate comprimatele din vechea cutie trebuie administrate în mod obișnuit. Primul comprimat filmat de Belara trebuie administrat în ziua următoare. În acest caz, nu există pauză în administrare și femeia nu trebuie să aștepte până când apare următoarea sângerare de întrerupere. Nu sunt necesare măsuri suplimentare de contracepție.

Trecerea de la un contraceptiv hormonal (CHC) cu administrare zilnică (contraceptiv de 28 zile)

Administrarea Belara trebuie inițiată după ce s-a administrat ultimul comprimat activ din cutia cu contraceptivul de 28 zile (după ce s-au administrat 21 sau 22 comprimate). Primul comprimat de Belara trebuie administrat în ziua următoare. Nu există pauză în administrare și femeia nu trebuie să aștepte până când apare următoarea sângerare de întrerupere. Nu sunt necesare măsuri suplimentare de contracepție.

Trecerea de la un contraceptiv hormonal care conține numai progesteron

În cazul trecerii de la o metodă bazată numai pe progestogen (contraceptiv oral, injecție, implant) sau de la un sistem intrauterin care eliberează progestogen (SIU)

Femeia poate trece în orice zi de la contraceptivul oral cu progestogen (de la implant sau SIU în ziua îndepărtării sale, de la un produs injectabil în momentul în care trebuie făcută următoarea injecție), dar în toate aceste cazuri pacientele trebuie sfătuite să utilizeze suplimentar o metodă de barieră în primele 7 zile ale administrării comprimatului.

După un avort spontan sau provocat în primul trimestru de sarcină

Administrarea Belara poate începe imediat după un avort spontan sau provocat în primul trimestru de sarcină. În acest caz nu sunt necesare măsuri contraceptive suplimentare.

După o naștere sau un avort spontan sau provocat în trimestrul al doilea de sarcină

După naștere, femeile care nu alăptează pot începe administrarea medicamentului la 21-28 zile de la naștere; în acest caz nu sunt necesare măsuri contraceptive suplimentare.

Dacă administrarea începe după mai mult de 28 zile de la naștere, sunt necesare măsuri contraceptive suplimentare în timpul primelor șapte zile.

Dacă femeia a avut deja un contact sexual, trebuie exclusă prezența sarcinii sau femeia trebuie să aștepte următoarea menstruație înainte de a începe administrarea contraceptivului.

Alăptarea (vezi pct. 4.6)

Belara nu trebuie administrat la femeile care alăptează.

După întreruperea administrării Belara

După întreruperea administrării Belara, primul ciclu poate fi prelungit cu aproximativ o săptămână.

Administrarea comprimatelor omise

Dacă pacienta a omis să ia un comprimat filmat, dar îl administrează **în decurs de 12 ore**, nu sunt necesare măsuri contraceptive suplimentare. Administrarea comprimatelor filmate trebuie să continue conform orarului obișnuit.

Dacă intervalul uzual de administrare **este depășit cu mai mult de 12 ore**, eficiența contraceptivă a medicamentului scade. Ultimul comprimat filmat omis trebuie administrat imediat ce își amintește, chiar dacă aceasta înseamnă să administreze 2 comprimate în același timp. Celelalte comprimate filmate trebuie administrate conform orarului obișnuit. În plus, în următoarele șapte zile trebuie utilizate măsuri suplimentare de contracepție mecanică, cum sunt prezervativele. Dacă în aceste șapte zile s-a depășit momentul în care trebuia terminată cutia utilizată în mod curent, următoarea cutie de Belara trebuie începută imediat ce se termină cutia actuală, fără să existe un interval între administrarea cutiilor („regula celor șapte zile”). Este posibil ca sângerarea normală de întrerupere să nu apară până când nu s-a terminat administrarea celei de-a doua cutii; cu toate acestea, în timpul administrării comprimatelor pot apare frecvent, sângerări intermenstruale neregulate sau microhemoragii (pete). Dacă nu se produce sângerarea de întrerupere după administrarea celei de-a doua cutii, trebuie efectuat un test de sarcină.

Recomandări în caz de tulburări digestive

Dacă vărsăturile apar într-un interval de 3-4 ore după administrarea comprimatelor sau dacă apare diaree severă, absorbția poate fi incompletă și nu se mai poate asigura o contracepție eficientă. În acest caz trebuie urmate instrucțiunile din paragraful „Administrarea comprimatelor omise” (a se vedea mai sus). Administrarea Belara trebuie continuată. Cu toate acestea, pe perioada rămasă din ciclu trebuie utilizate măsuri suplimentare de contracepție mecanică.

4.3 Contraindicații

Contraceptivele hormonale combinate (CHC) nu trebuie utilizate în următoarele condiții. Dacă una dintre afecțiunile prezentate apare pentru prima dată pe perioada folosirii CHC, administrarea medicamentului trebuie întreruptă imediat:

- Diabet zaharat necontrolat terapeutic;
- Hipertensiune arterială necontrolată terapeutic sau creșterea semnificativă a tensiunii arteriale (valori care depășesc în mod constant 140/90 mm Hg);
- 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 [proteină C activată], (inclusiv factorul V Leiden), deficitul de antitrombină-III, deficitul de proteina C, deficitul de proteina 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;
- Hepatită, icter, tulburări ale funcției hepatice până la normalizarea valorilor funcției hepatice;
- Prurit generalizat, colestază, în special manifestate în timpul unei sarcini precedente sau al terapiei estrogenice;
- Sindrom Dubin-Johnson, sindrom Rotor, tulburări ale fluxului biliar;
- Antecedente de tumori hepatice sau tumori hepatice actuale;
- Durere epigastrică severă, hepatomegalie sau simptome de hemoragie intra-abdominală (vezi pct. 4.8);
- Apariția pentru prima dată sau recurența porfiriei (toate cele trei forme de porfirie, dar în special porfirie dobândită);
- Existența sau suspectarea de malignități dependente de hormonii sexuali (de exemplu al organelor genitale sau al sânilor);
- Tulburări severe ale metabolismului lipidic;
- Pancreatită în prezent sau în antecedente, dacă este asociată cu hipertrigliceridemie severă;
- Simptome de cefalee migrenoasă manifestate pentru prima dată sau apariția mai frecventă a cefalei neobișnuit de severă;
- Tulburări senzoriale acute, de exemplu tulburări vizuale sau acustice;
- Tulburări motorii (în special pareze);
- Creștere a frecvenței crizelor epileptice;
- Depresie severă;
- Otoscleroză agravată în timpul sarcinilor anterioare;
- Amenoree inexplicabilă;
- Hiperplazie endometrială;
- Sângerări vaginale de etiologie necunoscută;
- Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Un factor de risc sever sau factori de risc multipli pentru apariția trombozei arteriale sau venoase pot constitui o contraindicație (vezi pct. 4.4).

Este contraindicată administrarea Belara 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

Fumatul crește riscul apariției reacțiilor adverse severe cardiovasculare în cazul utilizării contraceptivelor hormonale combinate (CHC). Acest risc crește odată cu înaintarea în vârstă și cu consumul de țigări și este foarte pronunțat la femei cu vârste peste 35 ani. Femeile fumătoare cu vârstă peste 35 ani trebuie să utilizeze alte metode contraceptive.

Administrarea CHC este asociată cu un risc crescut de apariție a unor afecțiuni grave, cum sunt infarct miocardic, tromboembolism, accident vascular cerebral sau tumori hepatice. Riscul morbidității și mortalității crește semnificativ în prezența altor factori de risc, cum sunt hipertensiunea arterială, hiperlipidemia, obezitatea și diabetul zaharat.

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 Belara.

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 Belara.

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. Nu se cunoaște încă nivelul riscului asociat cu Belara comparativ cu aceste medicamente cu risc mai scăzut. 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 CHC, 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).

În studiile epidemiologice efectuate la femeile care utilizează contraceptive hormonale combinate cu doză scăzută (<50 μg etinilestradiol) s-a constatat că din 10000 femei, la aproximativ 6 până la 12 femei va apărea TEV în decurs de un an.

Se estimează că din 10000 femei care utilizează un CHC care conține levonorgestrel, la aproximativ 6¹ va apărea TEV în decurs de un an.

Nu se cunoaște încă nivelul riscului în cazul administrării CHC care conțin clormadinonă comparativ cu riscul în cazul administrării CHC care conțin levonorgestrel.

Numărul de apariții a TEV în decursul unui an în cazul administrării de CHC cu doză scăzută 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.

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).

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

Tabel: Factori de risc de TEV

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

¹ Punctul de mijloc al intervalului de 5-7 din 10000 FA, pe baza riscului relativ pentru CHC care conțin levonorgestrel comparativ cu riscul neutilizării, de 2,3-3,6.

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.	metodă contraceptivă pentru a evita apariția unei sarcini nedorite. Trebuie luat în considerare tratamentul antitrombotic dacă nu a fost întreruptă în prealabil utilizarea Belara.
Prezența antecedentelor heredocolaterale (de exemplu, tromboembolism venos prezent vreodată la un frate/o soră sau la vreunul dintre părinți, în special la o vârstă relativ tânără, înainte de vârsta de 50 ani).	Dacă se suspectează o predispoziție ereditară, femeia trebuie trimisă la un specialist pentru recomandări înainte de a se decide în legătură cu utilizarea oricărui CHC.
Alte afecțiuni medicale asociate cu TEV	Cancer, lupus eritematos sistemic, sindrom hemolitic uremic, boală intestinală inflamatorie cronică (boală Crohn sau colită ulcerativă) și anemie falciformă.
Înaintarea în vârstă	În special vârsta peste 35 ani

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

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

Simptomele TEV (tromboză venoasă profundă și embolie pulmonară)

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

Simptomele trombozei venoase profunde (TVP) pot include:

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

Simptomele de embolie pulmonară (EP) pot include:

- debut brusc al senzației de lipsă de aer sau al unei respirații rapide;
- tuse bruscă, care poate fi însoțită de hemoptizie;
- durere toracică ascuțită;
- vertij sau amețelă 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 încrețșarea 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). Belara 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 (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.

Utilizatoarele de CHC trebuie informate că trebuie să se adreseze medicului în cazul apariției unor simptome posibile de tromboză. Administrarea Belara trebuie întreruptă în cazul suspiciunii sau confirmării trombozei.

Tumori

În unele studii epidemiologice s-a observat că utilizarea CHC timp îndelungat poate duce la creșterea riscului de cancer de col uterin, dar persistă o controversă privind gradul în care această constatare este atribuită unor factori de confuzie, de exemplu comportamentul sexual sau infecția cu virusul papiloma uman (HPV).

O metaanaliză a 54 de studii epidemiologice a raportat că există o creștere ușoară a riscului relativ (RR = 1,24) de a avea cancer de sân diagnosticat la femeile care utilizează în mod curent CHC. Riscul suplimentar scade gradat în cursul celor 10 ani după întreruperea utilizării CHC. Deoarece cancerul de sân este rar la femei cu vârsta sub 40 ani, numărul suplimentar de cazuri de cancer de sân diagnosticate la femeile care utilizează CHC în mod curent și cele care au utilizat recent CHC este mic în comparație cu riscul general de apariție a cancerului de sân. Aceste studii nu aduc dovezi de cauzalitate. Creșterea riscului se poate datora unei diagnosticări precoce a cancerului de sân la femeile care utilizează CHC, efectelor biologice ale CHC sau unei combinații a ambelor. Cancerul de sân diagnosticat la femeile care au utilizat vreodată CHC tinde să fie mai puțin avansat clinic decât cancerul diagnosticat la femeile care nu au utilizat CHC.

În cazuri rare, la femeile care utilizează CHC au fost raportate tumori hepatice benigne și în cazuri și mai rare tumori hepatice maligne. În cazuri izolate, aceste tumori au condus la hemoragii intra-abdominale care au pus viața în pericol. O tumoră hepatică trebuie luată în considerare în diagnosticul diferențial atunci când apar dureri severe în abdomenul superior, hepatomegalie sau semne de hemoragie intra-abdominală la femeile care utilizează CHC, iar administrarea Belara trebuie întreruptă.

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 suicidal 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 cu antecedente heredocolaterale pot prezenta un risc crescut de pancreatită în cazul în care utilizează CHC.

Cu toate că au fost raportate creșteri mici ale tensiunii arteriale la multe femei care utilizează CHC, creșterile relevante din punct de vedere clinic sunt rare. Totuși, dacă pacienta dezvoltă hipertensiune arterială persistentă, semnificativă din punct de vedere clinic în timpul utilizării CHC, este prudent ca medicul să decidă întreruperea utilizării CHC și să trateze hipertensiunea arterială. Când este necesar, utilizarea CHC poate fi reluată dacă prin tratament antihipertensiv s-au obținut valori normale ale tensiunii arteriale.

Următoarele afecțiuni au fost raportate că apar sau se agravează atât o dată cu sarcina, cât și cu utilizarea CHC, dar dovada unei asocieri cu utilizarea CHC nu este clară: icter și/sau prurit legate de colestază; litiază biliară; porfirie; lupus eritematos sistemic; sindrom hemolitic uremic; coree Sydenham; herpes gestațional; pierdere a auzului legată de otoscleroză.

Tulburările acute sau cronice ale funcției hepatice pot necesita întreruperea utilizării CHC până când valorile funcțiilor hepatice revin la normal. Reapariția icterului colestatic care a apărut prima dată în timpul sarcinii sau al utilizării anterioare de steroizi sexuali necesită întreruperea utilizării CHC.

Deși CHC pot avea efecte asupra rezistenței periferice la insulină și asupra toleranței la glucoză, nu există nicio dovadă a necesității de a modifica regimul terapeutic la pacientele cu diabet zaharat care utilizează CHC cu doză mică (conținând < 0,05 mg etinilestradiol). Totuși, femeile cu diabet zaharat trebuie monitorizate cu atenție în timpul utilizării CHC.

Boala Crohn și colita ulcerasă au fost asociate cu utilizarea CHC.

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

Precauții

Administrarea de estrogeni sau asocieri de estrogen/progesteron poate avea efecte negative asupra anumitor afecțiuni/situații patologice. Este necesar consult medical de specialitate în următoarele cazuri:

- epilepsie
- scleroză multiplă
- tetanie
- migrenă (vezi și pct. 4.3)
- astm bronșic
- insuficiență cardiacă sau renală
- choree minoră
- diabet zaharat (vezi pct. 4.3)
- afecțiuni hepatice (vezi pct. 4.3)
- dislipoproteinemie (vezi pct. 4.3)
- boli autoimune (incluzând lupus eritematos sistemic)
- obezitate
- hipertensiune arterială (vezi pct. 4.3)
- endometrioza
- boală venoasă varicoasă, flebită (vezi pct. 4.3)
- coagulopatii (vezi pct. 4.3)
- mastopatie
- fibrom (miom) uterin
- herpes gestațional
- depresie
- boală intestinală inflamatorie cronică (boala Crohn, colita ulcerativă; vezi pct. 4.8).

Consult medical/examene medicale

Înainte de inițierea sau reinstituirea utilizării Belara, 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 Belara 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 contraceptivă a medicamentului poate fi diminuată în următoarele condiții: omiterea unui comprimat filmat (vezi „Administrarea comprimatelor omise”), vărsăturile sau tulburările intestinale, inclusiv diareea, administrarea concomitentă, pe termen lung, a unor medicamente (vezi pct. 4.5) sau în cazuri foarte rare, unele tulburări metabolice.

Efectul asupra controlului ciclului menstrual

Sângerări intermenstruale neregulate sau microhemoragii (pătare)

Toate contraceptivele hormonale pot cauza sângerări vaginale neregulate (sângerări intermenstruale sau pătare), în special în primele cicluri de administrare. Ca urmare, evaluarea medicală a ciclurilor neregulate trebuie efectuată doar după o perioadă de adaptare de aproximativ trei cicluri. Dacă în timpul administrării Belara, sângerările intermenstruale persistă sau apar după cicluri menstruale care au fost anterior regulate, trebuie efectuată o examinare pentru excluderea unei sarcini sau a unei tulburări organice. După ce s-a exclus prezența unei sarcini sau a unei tulburări organice, administrarea Belara poate fi continuată sau se poate înlocui cu un alt medicament.

Sângerările intermenstruale pot constitui un semn de eficacitate contraceptivă redusă (vezi „Administrarea comprimatelor omise”, „Recomandări în caz de tulburări digestive” și pct. 4.5).

Absența sângerării de întrerupere

Sângerarea de întrerupere apare, de obicei, după 21 zile de administrare a comprimatului. Sângerarea de întrerupere poate fi absentă ocazional și, în special, în primele luni de administrare. Cu toate acestea, absența sângerării nu trebuie considerată un indicator al efectului contraceptiv scăzut. Dacă sângerarea nu este prezentă după un ciclu de administrare în care niciun comprimat filmat nu a fost omis, perioada de șapte zile fără comprimate nu a fost prelungită, nu s-au administrat concomitent alte medicamente și nu au existat simptome cum sunt vărsături sau diaree, concepția este puțin probabilă și administrarea Belara poate fi continuată. Dacă administrarea Belara nu s-a efectuat conform instrucțiunilor, înaintea primei absențe a sângerării de întrerupere sau dacă sângerarea de întrerupere nu apare în două cicluri consecutive, trebuie exclusă prezența unei sarcini înainte de a continua administrarea medicamentului.

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).

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.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiunile etinilestradiolului, componenta estrogenică a Belara, cu alte medicamente pot crește sau reduce concentrația serică de etinilestradiol.

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 Belara 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 Belara poate fi reluată după 2 săptămâni de la terminarea tratamentului cu acest regim terapeutic combinat.

Interacțiuni farmacocinetice

Dacă este necesar tratamentul pe termen lung cu aceste substanțe active, trebuie utilizate metode contraceptive nehormonale. Concentrațiile serice scăzute de etinilestradiol pot duce la creșterea frecvenței sângerărilor intermenstruale și tulburărilor de ciclu și scăderea eficacității contraceptive a Belara; concentrațiile serice crescute de etinilestradiol pot provoca creșterea frecvenței și severității reacțiilor adverse.

Următoarele medicamente/substanțe active pot scădea concentrațiile serice de etinilestradiol:

- toate medicamentele care provoacă o motilitate gastro-intestinală crescută (de exemplu metoclopramida) sau tulburări de absorbție (de exemplu cărbune vegetal activat)
- substanțe active care provoacă inducția enzimelor microzomale hepatice, cum sunt rifampicină, rifabutină, barbiturice, antiepileptice (de exemplu carbamazepină, fenitoină și topiramid), griseofulvină, barbexaclon, primidonă, modafinil, unii inhibitori de protează (de exemplu ritonavir) și sunătoarea (vezi pct. 4.4)

În cazul tratamentului concomitent cu aceste medicamente sau substanțe active și Belara, trebuie utilizate metode suplimentare de contracepție mecanică, în timpul tratamentului și în primele șapte zile după aceea. În cazul administrării unor substanțe active care reduc concentrația serică de etinilestradiol prin inducția enzimelor microzomale hepatice, se impune utilizarea unor metode suplimentare de contracepție mecanică timp de cel mult 28 zile după terminarea tratamentului.

Următoarele medicamente/substanțe active pot crește concentrațiile serice de etinilestradiol:

- substanțe active care inhibă sulfatarea etinilestradiolului la nivelul peretelui intestinal, cum sunt acidul ascorbic sau paracetamolul
- atorvastatina (crește ASC (aria de sub curba concentrației plasmatice) pentru etinilestradiol cu 20%)
- substanțe active care inhibă enzimele microzomale hepatice, cum sunt antimicotice de tipul imidazolului (de exemplu fluconazol), indinavir sau troleandomicina.

Efectele Belara asupra altor medicamente

Contraceptivele orale pot influența metabolizarea anumitor alte substanțe active. Ca urmare, concentrația plasmatică și concentrațiile tisulare ale acestora pot crește sau pot scădea.

- prin inhibarea enzimelor microzomale hepatice și, în consecință, prin creșterea concentrației serice a unor substanțe active cum sunt diazepam (și alte benzodiazepine metabolizate prin hidroxilare), ciclosporină, teofilină și prednisolon
- prin inducerea glucuronoconjugării hepatice și, în consecință, reducerea concentrației serice a unor medicamente cum sunt lamotrigină, clofibrat, paracetamol, morfină și lorazepam.

Necesarul de insulină sau de antidiabetice orale poate fi modificat datorită efectelor asupra toleranței la glucoză (vezi pct. 4.4).

Aceste efecte se pot verifica de asemenea în cazul medicamentelor administrate recent.

Trebuie verificat cu atenție Rezumatul Caracteristicilor Produsului în cazul medicamentului prescris pentru evidențierea interacțiunilor posibile cu Belara.

Investigații diagnostice

Folosirea steroizilor contraceptivi poate influența rezultatele unor teste de laborator, inclusiv parametrii biochimici pentru ficat, glanda tiroidă, glanda suprarenală și funcțiile renale; concentrațiile plasmatice ale proteinelor (de transport), de exemplu ale globulinei care leagă corticosteroizii și ale fracțiunilor lipidice/lipoproteice, parametrii metabolismului glucidelor și parametrii coagulării și ai fibrinolizei. Modificările rămân în general în limitele normale.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Belara nu este indicat în timpul sarcinii. Sarcina trebuie exclusă înaintea administrării acestui medicament. Dacă sarcina apare în timpul tratamentului cu Belara, administrarea trebuie întreruptă imediat. Până în prezent, cele mai multe studii epidemiologice au arătat că nu există o dovadă clinică cu privire la efectele teratogene sau fetotoxice când estrogenii sunt administrați accidental în timpul sarcinii, în asociere cu alte medicamente pe bază de progesteron, în doze similare celor din Belara. Cu toate că experimentele efectuate la animale au demonstrat toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3), datele clinice provenite de la mai mult de 330 sarcini umane expuse nu au demonstrat niciun efect embriotoxic al acetatului de clormadinonă.

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

Alăptarea

Alăptarea poate fi afectată de estrogeni deoarece aceștia pot afecta cantitatea și compoziția laptelui matern. Cantități mici de steroizi contraceptivi și/sau metabolizii acestora se pot excreta în laptele matern și pot afecta copilul. Ca urmare, Belara nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

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

Belara nu are nicio influență asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Studiile clinice efectuate cu Belara au arătat că cele mai frecvente reacții adverse (>20%) au fost: sângerări intermenstruale, pătare, cefalee și mastodinie.

Într-un studiu clinic care a cuprins 1629 femei cărora li s-a administrat Belara, au fost raportate următoarele reacții adverse.

Frecvența reacțiilor adverse / Clasificarea pe aparate, sisteme și organe (MedDRA versiunea 17.1)	Foarte frecvente (≥1/10)	Frecvente (≥1/100 și <1/10)	Mai puțin frecvente (≥1/1000 și <1/100)	Rare (≥1/10.000 și <1/1.000)	Foarte rare (<1/1000)
Infecții și infestări			candidoză vaginală	vulvovaginită	
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)			fibroadenom la nivelul sânelui		
Tulburări ale sistemului imunitar			hipersensibilitate la medicament, inclusiv reacții alergice la nivelul pielii		
Tulburări metabolice și de nutriție			modificări ale concentrațiilor lipidelor în sânge, inclusiv hipertrigliceridemie	Apetit alimentar crescut	
Tulburări psihice		stare de depresie, nervozitate, irascibilitate	libido redus		
Tulburări ale		amețeli,			

Frecvența reacțiilor adverse / Clasificarea pe aparate, sisteme și organe (MedDRA versiunea 17.1)	Foarte frecvente (≥1/10)	Frecvente (≥1/100 și <1/10)	Mai puțin frecvente (≥1/1000 și <1/100)	Rare (≥1/10.000 și <1/1.000)	Foarte rare (<1/1000)
sistemului nervos		migrenă (și/sau agravare a acesteia)			
Tulburări oculare		tulburări de vedere		conjunctivită, intoleranță la lentilele de contact	
Tulburări acustice și vestibulare				pierdere bruscă a auzului, tinitus	
Tulburări vasculare				hipertensiune arterială, hipotensiune arterială, colaps cardiovascular, varice venoase, tromboembolism venos (TEV), tromboembolism arterial (TEA)	
Tulburări gastro-intestinale	greață	vărsături	durere abdominală, distensie abdominală, diaree		
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		acnee	tulburări de pigmentare, cloasmă, alopecie, xerodermie, hiperhidroză	urticarie, eczemă, eritem, prurit, agravare a psoriazisului, hipertricoză	eritem nodos
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		senzație de greutate	dorsalgie, tulburări musculare		
Tulburări ale aparatului genital și sânului	scurgere din vagin, dismenoree, amenoree	durere la nivelul abdomenului inferior	galactoree, chisturi ovariene	mărire a sânilor, menoragie, sindrom premenstrual	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		fatigabilitate, edem, creștere ponderală			
Investigații diagnostice		creștere a tensiunii arteriale			

În plus, în utilizarea după punerea pe piață au fost raportate următoarele reacții adverse asociate cu utilizarea substanțelor active etinilestradiol și acetat de clormadinonă: cădere a părului, astenie, reacții alergice dermice/la nivelul pielii/urticarie, leucoree.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

S-au raportat, de asemenea, următoarele reacții adverse în cazul administrării de contraceptive hormonale combinate:

- 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.
- În unele studii s-a raportat un risc crescut de afecțiuni ale tractului biliar în cazul administrării pe termen lung a CHC. Există controverse cu privire la posibilitatea formării unor calculi biliari în timpul tratamentului cu medicamente care conțin estrogen.
- În cazuri rare, după administrarea de contraceptive hormonale orale, s-au observat tumori hepatice benigne și în cazuri foarte rare tumori hepatice maligne; în cazuri izolate s-au produs hemoragii intra-abdominale care au pus viața în pericol (vezi pct. 4.4).
- Agravare a bolii intestinale inflamatorii cronice (boală Crohn, colită ulcerativă, vezi și pct. 4.4).

Pentru alte reacții adverse grave cum sunt cancerul de col uterin sau cancerul mamar, vezi pct. 4.4.

Interacțiuni

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

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

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

4.9 Supradozaj

Nu există informații cu privire la efecte toxice grave în caz de supradozaj. Pot apărea următoarele simptome: greață, vărsături și, în special la fete tinere, sângerări vaginale ușoare. Nu există antidot și în aceste cazuri trebuie administrat tratament simptomatic. În cazuri rare poate fi necesară monitorizarea echilibrului hidro-electrolitic și a funcției hepatice.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: hormonii sexuali și modulatorii sistemului genital, progesteroni și estrogeni, combinații fixe, codul ATC: G03AA15.

Mecanism de acțiune

Administrarea continuă a Belara timp de 21 zile inhibă secreția hipofizară de FSH și LH și, în acest mod, inhibă ovulația. Endometrul proliferază și suferă o transformare secretorie. Consistența mucusului cervical se modifică. Aceasta previne migrarea spermei în colul uterin și afectează motilitatea spermei.

Cea mai mică doză zilnică de acetat de clormadinonă pentru inhibarea completă a ovulației este de 1,7 mg. Doza totală pentru transformare endometrială este de 25 mg pe ciclu.

Acetatul de clormadinonă este un progesteron antiandrogenic. Efectul său este bazat pe capacitatea sa de a desprinde androgenii de pe receptorii lor și poate avea efecte benefice (de exemplu, controlul androgenilor endogeni și reducerea acneei sau a hirsutismului).

Datele extrase din șase studii extinse, non-intervenționale, au fost analizate pentru a evalua eficacitatea contraceptivă, evenimentele din cadrul ciclului menstrual, simptomele de dismenoree și reclamațiile privind afectarea pielii de către comprimatele filmate care conțin etinilestradiol 0,030 mg și acetat de

clormadinonă 2 mg la adolescente și femei adulte care au utilizat un regim cu ciclu convențional sau extins. Datele extrase includ 60.508 femei (325.937,5 cicluri), iar rezultatele sunt prezentate în tabelul de mai jos:

Parametru	adolescente		adulte	
	inițial	la ultimul control	inițial	la ultimul control
<i>stabilitatea ciclului menstrual</i>	61,6%	81,8%	75,2%	83,3%
<i>sângerări intermenstruale</i>	29,3%	23,4%	33,8%	25%
<i>amenoree</i>	16,9%	4,2%	14,8%	4,8%
<i>reducere a intensității sângerării</i>	18,7%	0,8%	12,7%	1,2%
<i>dismenoree</i>	62,5%	26,6%	43,7%	18%

La includerea în studiu, prevalența seboreei și acneei a fost de 73,7% la adolescente și 73,5% la adulte și a fost similară în cadrul sub-grupelor de vârstă, cu excepția adultelor cu vârstă ≥ 35 ani, unde a fost ușor mai redusă (66%). În cadrul fiecărui sub-grup, a fost o reducere semnificativă a tulburărilor la nivelul pielii în timpul perioadei de monitorizare. La ultimul control, doar 45,9% dintre adolescente și 47,3% din adulte au prezentat seboree și acnee.

Combinarea de etinilestradiol și acetat de clormadinonă a avut ca rezultat o incidență foarte mică a sarcinilor, determinând un Indice Pearl practic de 0,34 [Interval de încredere (ÎI) 95% 0,27–0,42]:

- La adolescente: un Indice Pearl practic de 0,36 (ÎI 95% 0,22–0,55), un Indice Pearl teoretic de 0,09 (ÎI 95% 0,03–0,20), incluzând 75.761,75 cicluri.
- La adulte: un Indice Pearl practic de 0,33 (ÎI 95% 0,25–0,42), un Indice Pearl teoretic de 0,07 (ÎI 95% 0,04–0,12), incluzând 246.082,50 cicluri.

Eficacitatea clinică

În cadrul studiilor clinice în care a fost testată administrarea comprimatelor filmate care conțin etinilestradiol 0,030 mg și acetat de clormadinonă 2 mg timp de până la 2 ani la 1655 femei și mai mult de 22.000 cicluri menstruale, au fost înregistrate 12 sarcini. La 7 femei au fost prezente în perioada concepției: erori de administrare, afecțiuni concomitente care cauzează greață sau vărsături, sau administrarea concomitentă de medicamente care se cunoaște că reduc efectul contraceptiv al contraceptivelor hormonale.

Tipul utilizării	Număr de sarcini	Indice Pearl	Interval de încredere 95%
utilizare obișnuită	12	0,698	[0,389; 1,183]
utilizare perfectă	5	0,291	[0,115; 0,650]

Efectul comprimatelor filmate care conțin etinilestradiol 0,030 mg și acetat de clormadinonă 2 mg asupra acneei papulo-pustulare moderate a fost evaluat în cadrul unui studiu controlat cu placebo (6 cicluri de tratament, 251 femei) și al unui studiu controlat comparativ cu combinația etinilestradiol 0,030 mg și levonorgestrel 0,15 mg (12 cicluri de tratament la 200 femei). Principala variabilă privind eficacitatea a fost procentul de paciente care au prezentat răspuns la tratament, adică pacientele la care a apărut o reducere cu 50% a numărului de papule și/sau pustule pe jumătate din față între primul control medical și al 6-lea sau al 12-lea ciclu de tratament.

Comprimatele filmate care conțin etinilestradiol 0,030 mg și acetat de clormadinonă 2 mg au prezentat o rată a răspunsului terapeutic în privința acneei statistic semnificativ mai mare comparativ cu placebo (64,1% comparativ cu 43,7%). În privința seboreei, a apărut o reducere totală la al 6-lea ciclu de tratament la 41,5% dintre pacientele la care s-au administrat comprimate filmate care conțin etinilestradiol 0,030 mg și acetat de clormadinonă 2 mg comparativ cu 23,9% dintre pacientele la care s-a administrat placebo.

Comprimatele filmate care conțin etinilestradiol 0,030 mg și acetat de clormadinonă 2 mg au prezentat o rată a răspunsului terapeutic în privința acneei statistic semnificativ mai mare comparativ cu combinația etinilestradiol/levonorgestrel (59,4% comparativ cu 45,9%, în cadrul unei analize privind intenția de a trata).

În privința seboreei, a apărut o reducere totală la al 12-lea ciclu de tratament la 80% dintre pacientele la care s-au administrat comprimate filmate care conțin etinilestradiol 0,030 mg și acetat de clormadinonă 2 mg comparativ cu 76,2% dintre pacientele la care s-a administrat combinația etinilestradiol/levonorgestrel.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Acetat de clormadinonă (ACM)

Absorbție

În urma administrării orale, ACM este absorbit rapid și aproape complet. Biodisponibilitatea sistemică a ACM este mare și nu este supus metabolizării la nivelul primului pasaj hepatic (metabolizare presistemică). Concentrațiile plasmatice maxime sunt atinse după 1-2 ore.

Distribuție

Legarea ACM de proteinele plasmatice, în special albumină, depășește 95%. ACM nu prezintă afinitate de legare pentru SHBG (globulina care leagă hormonii sexuali) sau CBG (globulina care leagă corticosteroizii). ACM este depozitat în principal în țesutul adipos.

Metabolizare

Procesele variate de reducere, oxidare și conjugarea la glucuronizi și sulfați au ca rezultat metaboliți variați. Metaboliții principali în plasma umană sunt 3 α - și 3 β - hidroxi-ACM, cu timpi biologici de înjumătățire plasmatică care nu diferă în mod esențial de ACM nemetabolizat. Metaboliții 3-hidroxi prezintă activitate antiandrogenică similară ACM. În urină, metaboliții apar în principal sub formă de conjugați. După scindare enzimatică, principalul metabolit este 2 α -hidroxi-ACM, pe lângă metaboliții 3-hidroxi și -dihidroxi.

Eliminare

CMA este eliminat din plasmă cu un timp mediu de înjumătățire plasmatică de aproximativ 34 ore (după o singură doză) și de aproximativ 36–39 ore (după doze multiple). După administrarea orală, CMA și metaboliții acestuia sunt excretați atât la nivel renal cât și prin materii fecale, în cantități aproximativ egale.

Etinilestradiol (EE)

Absorbție

EE este absorbit rapid și aproape complet după administrarea orală și concentrațiile plasmatice medii sunt atinse după 1,5 ore. În ceea ce privește conjugarea presistemică și metabolizarea la nivelul primului pasaj hepatic, biodisponibilitatea absolută este de numai aproximativ 40% și suferă variații interindividuale semnificative (20-65%).

Distribuție

Concentrațiile plasmatice de EE raportate în literatură variază în mod considerabil. Aproximativ 98% din EE este legat de proteine plasmatice, aproape exclusiv de albumină.

Metabolizare

Similar estrogenilor naturali, EE este metabolizat prin hidroxilare la nivelul inelului aromatic (mediată de citocromul P-450). Metabolitul principal este 2-hidroxi-EE, care este metabolizat în alți metaboliți și conjugați. EE este supus conjugării presistemice atât la nivelul mucoasei intestinului subțire cât și la nivel hepatic. În urină sunt prezenți în principal glucuronoconjugați iar în bilă și în plasmă sunt prezenți în principal sulfați.

Eliminare

Timpul mediu de înjumătățire plasmatică al EE este de aproximativ 12-14 ore. Metaboliții EE sunt excretați pe cale renală și prin materii fecale în raport de 2:3. Sulfatul de EE este excretat în bilă după hidroliză sub acțiunea bacteriilor intestinale și este supus circuitului enterohepatic.

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicitatea acută a estrogenilor este scăzută. Datorită diferențelor accentuate dintre speciile de animale experimentale, precum și cu specia umană, rezultatele studiilor efectuate cu estrogeni la animale au numai o valoare predictivă limitată la om. Etinilestradiolul, un estrogen de sinteză utilizat frecvent în contraceptivele hormonale, prezintă efect letal asupra embrionului la animale de laborator chiar și în doze relativ scăzute; au fost observate anomalii ale tractului urogenital și fenomene de feminizare la feții de sex masculin. Se consideră că aceste efecte au specificitate de specie.

Acetatul de clormadinonă a prezentat efecte letale asupra embrionului la iepuri, șobolani și șoareci. În plus, s-a observat teratogenitate la doze embriotoxice la iepuri și chiar la cea mai mică doză testată (1 mg/kg/zi) la șoarece. Nu este clară semnificația acestor date în cazul administrării la om.

Datele preclinice provenite din studii convenționale privind toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea și potențialul carcinogen nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe lângă cele descrise deja în celelalte puncte ale RCP.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu:

Lactoză monohidrat

Amidon de porumb

Povidonă K 30

Stearat de magneziu

Film:

Hipromeloză 6 mPas

Lactoză monohidrat

Macrogol 6000

Propilenglicol

Talc

Dioxid de titan (E 171)

Oxid roșu de fer (E 172)

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.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu un blister din PVC-PVDC/Al tip calendar a 21 comprimate filmate

Cutie cu 3 blistere din PVC-PVDC/Al tip calendar a câte 21 comprimate filmate

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

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

750/2008/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Mai 2008

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Decembrie 2020