

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Mercilon 0,150 mg/0,020 mg comprimate

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține desogestrel 0,150 mg și etinilestradiol 0,020 mg.

Excipient cu efect cunoscut: lactoză < 80 mg

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat.

Comprimate rotunde, biconvexe, de culoare albă cu diametrul de 6 mm. Ele sunt marcate cu „TR” deasupra unui „4” pe una dintre fețe și cu „ORGANON\*” pe cealaltă față.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Contracepție.

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

#### 4.2 Doze și mod de administrare

##### Doze

Trebuie administrat câte un comprimat în fiecare zi, timp de 21 de zile consecutive. Fiecare dintre blisterele următoare va fi început după un interval de timp de 7 zile în care nu se administrează comprimate, perioadă în care apare, de obicei, o sângerare de întrerupere. De regulă, aceasta începe în ziua 2-3 după ce a fost administrat ultimul comprimat și este posibil să nu înceteze înainte de începerea următorului blister.

##### *Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea Mercilon la adolescente cu vârsta sub 18 ani nu au fost studiate.

##### Mod de administrare

Administrare orală.

### Cum să utilizați Mercilon

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

### Cum să inițiați administrarea Mercilon

#### *Fără utilizare anterioră de contraceptive hormonale (în ultima lună)*

Utilizarea comprimatelor trebuie să înceapă în ziua 1 a ciclului natural al femeii (adică prima zi a sângerării menstruale). Se poate începe și în zilele 2-5, dar se recomandă utilizarea în plus a unei metode de tip barieră în timpul primului ciclu, pentru primele 7 zile de utilizare a comprimatelor.

#### *Trecerea de la un contraceptiv hormonal combinat (contraceptiv oral combinat (COC), inel vaginal sau platură transdermic)*

Femeia trebuie să înceapă utilizarea de Mercilon de preferat în ziua după ultimul comprimat activ (ultimul comprimat care conține substanțele active) din CHC său anterior, dar cel mai târziu în ziua următoare după intervalul obișnuit fără comprimate sau cu placebo din tratamentul său anterior cu CHC. În cazul utilizării de inel vaginal sau platură transdermic, femeia trebuie să înceapă utilizarea de Mercilon de preferat, în ziua îndepărtării, dar cel mai târziu în momentul când ar fi fost timpul pentru o nouă aplicare.

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

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

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

#### *Trecerea de la o metodă pe bază doar de progestogen (minicomprimat, soluție injectabilă, implant) sau de la un dispozitiv intrauterin cu eliberare de progestogen (DIU)*

Femeia poate trece în orice zi de la minicomprimat (de la un implant sau de la un DIU în ziua îndepărtării sale, de la o formă injectabilă la momentul în care ar fi trebuit făcută următoarea injecție), dar în toate aceste cazuri, trebuie să i se recomande utilizarea suplimentară a unei metode de tip barieră în primele 7 zile de utilizare a comprimatelor.

#### *După avortul de prim trimestru*

Femeia poate începe imediat administrarea. Dacă face astfel, nu mai are nevoie de măsuri contraceptive suplimentare.

#### *După naștere sau avort de al doilea trimestru*

Pentru femeile care alăptează a se vedea pct. 4.6.

Femeilor trebuie să li se recomande să înceapă utilizarea comprimatelor în zilele 21-28 după naștere sau după un avort de al doilea trimestru. Dacă utilizarea începe mai târziu, femeii trebuie să i se recomande utilizarea suplimentară a unei metode de barieră în primele 7 zile de utilizare. Cu toate acestea, dacă a avut loc deja un contact sexual, trebuie exclusă prezența unei sarcini, înainte de a începe efectiv utilizarea de CHC sau femeia trebuie să aștepte prima sa menstruație.

### **Abordarea terapeutică în cazul comprimatelor omise**

Dacă utilizatoarea a **întârziat cu mai puțin de 12 ore** utilizarea oricăruia dintre comprimate, protecția contraceptivă nu s-a redus. Femeia trebuie să ia comprimatul cât mai curând posibil după ce își amintește și trebuie să ia următoarele comprimate la momentul lor obișnuit.

Dacă a **întârziat cu mai mult de 12 ore** utilizarea oricăruia dintre comprimate protecția contraceptivă poate fi redusă. Abordarea terapeutică în cazul comprimatelor omise se poate ghida după următoarele două reguli de bază:

1. Utilizarea comprimatelor nu trebuie întreruptă niciodată mai mult de 7 zile.
2. Este necesară utilizarea neîntreruptă timp de 7 zile a comprimatelor pentru a obține supresia adecvată a axului hipotalamo-hipofizo-ovarian.

De aceea, în practica de zi cu zi pot fi făcute următoarele recomandări :

- **Săptămâna 1**

Utilizatoarea trebuie să ia ultimul comprimat omis de îndată ce își amintește, chiar dacă acest lucru înseamnă să ia două comprimate în același timp. Ea va continua apoi să își ia comprimatele la momentul obișnuit. În plus, în următoarele 7 zile trebuie utilizată o metodă de tip barieră, ca de exemplu un prezervativ. Dacă a avut loc contactul sexual în ultimele 7 zile, trebuie luată în considerare posibilitatea existenței unei sarcini. Cu cât se omit mai multe comprimate și cu cât sunt mai aproape de intervalul normal în care nu se iau comprimate, cu atât este mai mare riscul de sarcină.

- **Săptămâna 2**

Utilizatoarea trebuie să ia ultimul comprimat omis de îndată ce își amintește, chiar dacă acest lucru înseamnă să ia două comprimate în același timp. Ea va continua apoi să își ia comprimatele la momentul obișnuit. Dacă femeia a luat corect comprimatele în ultimele 7 zile dinainte de comprimatul omis, nu este nevoie să se apeleze la precauții contraceptive suplimentare. Cu toate acestea, dacă nu este cazul, sau dacă a omis mai mult de un comprimat, femeii trebuie să i se recomande utilizarea de precauții suplimentare timp de 7 zile.

- **Săptămâna 3**

Este iminent riscul de reducere a protecției contraceptive, din cauza apropierei de intervalul în care nu se iau comprimate. Cu toate acestea, prin ajustarea programului de administrare a comprimatelor, poate fi prevenită reducerea protecției contraceptive. Respectând una din următoarele două opțiuni, nu va fi nevoie să se apeleze la precauții contraceptive suplimentare, dacă în ultimele 7 zile dinainte de comprimatul omis femeia și-a luat toate comprimatele corect. Dacă nu este cazul, femeii trebuie să i se recomande să respecte prima dintre aceste două opțiuni și să utilizeze metode suplimentare pentru următoarele 7 zile.

1. Utilizatoarea trebuie să ia ultimul comprimat omis de îndată ce își amintește, chiar dacă acest lucru înseamnă să ia două comprimate în același timp.

Ea va continua apoi să își ia comprimatele la momentul obișnuit. Următorul blister trebuie început imediat cum s-a terminat blisterul actual, adică nu trebuie lăsat interval liber între blistere. Este puțin probabil ca utilizatoarea să prezinte sângerare de întrerupere până la finalul celui de-al doilea blister, dar poate prezenta câteva pete de sânge sau sângerare neregulată în timpul zilelor în care se utilizează comprimate.

2. Femeii poate de asemenea să i se recomande întreruperea utilizării de comprimate din blisterul actual. Ea trebuie să continue imediat cu intervalul în care nu ia comprimate, cu durată de până la 7 zile, inclusiv zilele în care a omis comprimate și să continue cu următorul blister.

Dacă femeia a omis utilizarea de comprimate și apoi nu prezintă sângerare de întrerupere în primul interval normal fără comprimate, trebuie luată în considerare posibilitatea unei sarcini.

Recomandări în caz de tulburări gastro-intestinale

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

Dacă apar vărsături în următoarele 3-4 ore după utilizarea comprimatului, este valabilă recomandarea privind comprimatele omise, prezentată la pct. 4.2. „Abordarea terapeutică în cazul comprimatelor

omise”. Dacă femeia nu dorește să își schimbe programul său normal de utilizare a comprimatelor, ea trebuie să ia comprimatele suplimentare necesare dintr-un alt blister.

### Cum se schimbă perioadele de debut ale ciclurilor menstruale sau cum se amână debutul unui ciclu menstrual

Amânarea unui ciclu menstrual nu reprezintă o indicație a acestui medicament. Cu toate acestea, în cazurile excepționale în care este necesară amânarea unui ciclu menstrual, femeia trebuie să continue cu un alt blister de Mercilon, fără trecerea printr-un interval în care nu se iau comprimate. Utilizarea se poate prelungi cât timp se dorește, până la finalul celui de-al doilea blister. În timpul utilizării prelungite, femeia poate prezenta sângerări neregulate sau pete de sânge. Utilizarea regulată de Mercilon se reia apoi după intervalul obișnuit în care nu se iau comprimate, cu durată de 7 zile.

Pentru a schimba debutul ciclului menstrual într-o altă zi a săptămânii, decât cea obișnuită din schema curentă, i se poate recomanda să își scurteze durata următorului interval în care nu se iau comprimate cu câte zile dorește. Cu cât intervalul este mai scurt, cu atât mai mare este riscul de a nu prezenta sângerare de întrerupere și să prezinte sângerare neregulată și pete de sânge în timpul celui de-al doilea blister (exact ca în cazul amânării unui ciclu).

### **4.3 Contraindicații**

Contraceptivele hormonale combinate (CHC) nu trebuie utilizate în următoarele condiții. În cazul apariției acestor afecțiuni pentru prima dată în timpul utilizării de CHC, utilizarea medicamentului trebuie întreruptă imediat.

- Prezența sau riscul de tromboembolism venos (TEV);
  - Tromboembolism venos –TEV prezent (tratat cu anticoagulante) sau în antecedente (de exemplu tromboză venoasă profundă [TVP] sau embolie pulmonară [EP]);
  - Predispoziție cunoscută ereditară sau dobândită, pentru tromboembolism venos, cum sunt rezistența la PCA (inclusiv Factor 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;
  - Tromboembolismul arterial – tromboembolism arterial prezent, antecedente de tromboembolism arterial (de exemplu, infarct miocardic) sau afecțiune prodromală (de exemplu, angină pectorală);
  - Boală cerebrovasculară – accident vascular cerebral prezent, antecedente de accident vascular cerebral sau afecțiune prodromală (de exemplu atac ischemic tranzitoriu, AIT).;
  - Predispoziție cunoscută ereditară sau dobândită pentru tromboembolism arterial cum sunt hiperhomocisteinemia și anticorpii antifosfolipidici (anticorpi anti-cardiolipină, 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 semnificativ cum ar fi:
    - diabetul zaharat cu simptome vasculare;
    - hipertensiune arterială severă;
    - dislipoproteinemie severă.
- Pancreatită sau antecedente de pancreatită, dacă se asociază cu hipertrigliceridemie severă;
- Prezența sau antecedente de boală hepatică severă, atâta timp cât valorile funcției hepatice nu au revenit la normal;
- Prezență sau antecedente de tumori hepatice (benigne sau maligne);
- Afecțiuni maligne cunoscute sau suspectate că ar fi influențate de hormoni sexuali (de ex., ale organelor genitale sau ale sânilor);
- Hiperplazie endometrială;

- Sângerare vaginală de etiologie neprecizată;
- Sarcină cunoscută sau suspectată;
- Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Utilizarea Mercilon este contraindicată în asociere cu schema terapeutică pentru virusul hepatitic C care conține ombitasvir/paritaprevir/ritonavir cu sau fără administrare concomitentă de dasabuvir (vezi pct. 4.4 și 4.5).

#### 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

##### Atenționări

Dacă sunt prezenți oricare dintre factorii de risc sau afecțiunile de mai jos trebuie discutat cu femeia respectivă dacă este adecvată administrarea Mercilon.

În eventualitatea agravării, sau a apariției pentru prima dată a oricăreia dintre aceste afecțiuni sau oricăruia dintre factorii de risc, femeia trebuie sfătuită să contacteze medicul pentru a se stabili dacă trebuie oprită utilizarea Mercilon.

##### 1. Tulburări circulatorii

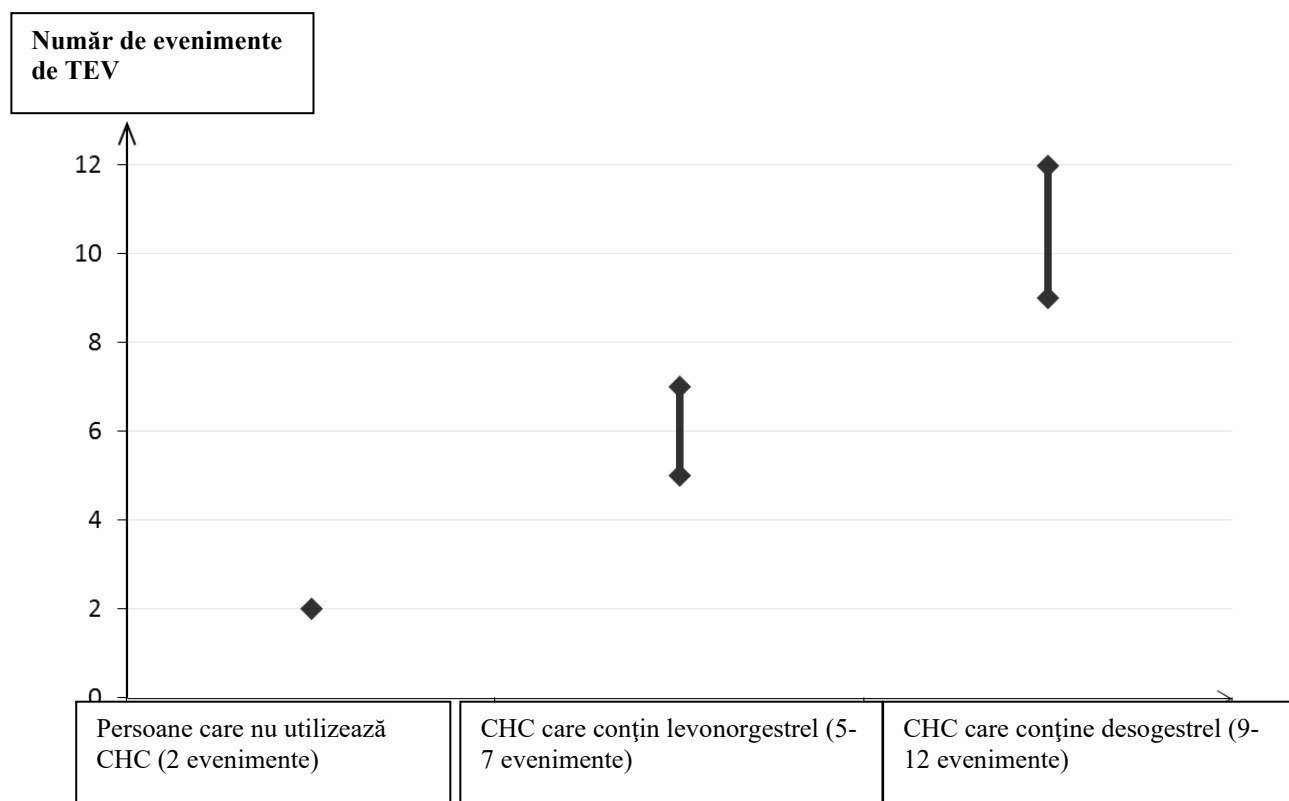
##### Risc de tromboembolism venos (TEV)

- Utilizarea oricărui contraceptiv hormonal combinat (CHC) 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 Mercilon pot prezenta un nivel de risc de până la două ori mai mare decât acesta. Decizia de a utiliza orice alt medicament, decât unul dintre cele cu cel mai scăzut risc de TEV trebuie luată numai după o discuție purtată cu femeia respectivă, pentru a se asigura faptul că aceasta înțelege riscul de TEV asociat cu utilizarea Mercilon, modul în care factorii săi de risc curenți influențează acest risc și că riscul său de TEV este cel mai crescut în primul an de utilizare pentru prima dată. De asemenea, există dovezi că riscul este crescut atunci când administrarea CHC este reinițiată după o pauză de utilizare de 4 săptămâni sau mai mult.**
- Dintre femeile care nu utilizează un CHC și nu sunt gravide, la aproximativ 2 din 10000 va apărea TEV în decurs de un an. Cu toate acestea, la orice femeie riscul poate fi mult mai crescut, în funcție de factorii săi de risc coexistenți (vezi mai jos).
- Se estimează<sup>1</sup> că din 10000 femei care utilizează un CHC care conține desogestrel, la un număr cuprins între 9 și 12 femei va apărea TEV în decurs de un an; aceasta comparativ cu aproximativ 6<sup>2</sup> femei dintre cele care utilizează un CHC care conține levonorgestrel.
- În ambele cazuri, numărul de apariții a TEV în decursul unui an este mai mic decât numărul preconizat la femeii în timpul sarcinii sau în perioada post-partum.
- În 1-2% din cazuri TEV poate fi letal.

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

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

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



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

### Factori de risc de TEV

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

Mercilon 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 <sup>2</sup> ).	Riscul crește substanțial odată cu creșterea IMC. Este deosebit de important de luat în considerare dacă sunt prezenți și alți factori de risc.
Imobilizare prelungită, intervenție chirurgicală majoră, orice fel de intervenție chirurgicală la nivelul picioarelor sau al pelvisului, 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 metodă contraceptivă pentru a evita apariția unei sarcini nedorite. Trebuie luat în considerare tratamentul antitrombotic dacă nu a fost întreruptă în prealabil utilizarea Mercilon.
Notă: Imobilizarea temporară din cauza unei deplasări pe calea aerului > 4 ore poate reprezenta, de asemenea, un factor de	

<b>Factor de risc</b>	<b>Observație</b>
risc de TEV, în special la femeile cu alți factori de risc.	
Prezența antecedentelor heredocolaterale (de exemplu, tromboembolism venos prezent vreodată la un frate/o soră sau la vreunul dintre părinți, în special la o vârstă relativ tânără, înainte de vârsta de 50 ani).	Dacă se suspectează o predispoziție ereditară, femeia trebuie trimisă la un specialist pentru recomandări înainte de a se decide în legătură cu utilizarea oricărui CHC.
Alte afecțiuni medicale asociate cu TEV.	Cancer, lupus eritematos sistemic, sindrom hemolitic uremic, boală intestinală inflamatorie cronică (boală Crohn sau colită ulcerativă) și anemie falciformă
Înaintarea în vârstă.	În special vârsta peste 35 ani

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

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

### **Simptomele TEV (tromboză venoasă profundă și embolie pulmonară)**

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

Simptomele trombozei venoase profunde (TVP) pot include:

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

Simptomele de embolie pulmonară (EP) pot include:

- debut brusc al senzației de lipsă de aer sau al unei respirații rapide;
- tuse bruscă, care poate fi însoțită de hemoptizie;
- durere toracică ascuțită;
- vertij sau amețeală 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 încrețșoșarea nedureroasă a vederii, care poate progresa spre pierderea vederii. Uneori, pierderea vederii poate apărea aproape imediat.

### **Risc 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). Mercilon 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 <sup>2</sup> )	Riscul crește substanțial odată cu creșterea IMC. Deosebit de important la femeile cu factori de risc suplimentari.
Prezența antecedentelor heredocolaterale (de exemplu, tromboembolism arterial prezent vreodată la un frate/o soră sau la vreunul dintre părinți, în special la o vârstă relativ tânără, înainte de vârsta de 50 ani)	Dacă se suspectează o predispoziție ereditară, femeia trebuie trimisă la un specialist pentru recomandări înainte de a se decide în legătură cu utilizarea oricărui CHC.
Migrenă	O creștere a frecvenței sau severității migrenei în timpul utilizării CHC (care poate reprezenta un prodrom al unui eveniment cerebrovascular) poate reprezenta un motiv pentru întreruperea imediată a utilizării acestuia.
Alte afecțiuni medicale asociate cu evenimente adverse de natură vasculară	Diabetul zaharat, hiperhomocisteinemia, cardiopatia valvulară și fibrilația atrială, dislipoproteinemia și lupusul eritematos sistemic.

### **Simptome de TEA**

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

Simptomele de accident cerebrovascular pot include:

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

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

Simptomele infarctului miocardic (IM) pot include:

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

### 2. *Tumori*

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



- O metaanaliză din 54 de studii epidemiologice a raportat faptul că există un risc relativ crescut (RR = 1,24) de a fi diagnosticată cu cancer de sân, la femeile care utilizează curent COC. Riscul suplimentar scade treptat în decursul următorilor 10 ani după încetarea utilizării de COC. Deoarece cancerul de sân este rar la femei cu vârsta sub 40 ani, numărul în plus de diagnosticări de cancer de sân la utilizatoarele de COC în prezent sau trecut este mic în comparație cu riscul global de cancer de sân. Aceste studii nu furnizează dovada cauzală. Modelul observat de risc crescut se poate datora unui diagnostic mai precoce al cancerului de sân la utilizatoarele de COC, efectelor biologice ale COC sau unei combinații a celor două. Cancerule de sân diagnosticate la femeile care au utilizat vreodată COC tind să fie în stadii mai puțin avansate clinic decât cancerule de sân diagnosticate la femeile care nu au utilizat niciodată COC.
  - În cazuri rare, s-au raportat tumori hepatice benigne și în cazuri și mai rare tumori hepatice maligne la utilizatoarele de CHC. 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 cadrul diagnosticului diferențial în cazul apariției unei dureri severe de etaj abdominal superior, unei hepatomegalii sau semnelor de hemoragie intra-abdominală la o femeie care ia CHC.
3. *Creșteri ale valorilor ALT*
- Pe durata studiilor clinice efectuate cu schema de tratament combinată pentru VHC care conține ombitasvir/paritaprevir/ritonavir și dasabuvir cu sau fără administrare concomitentă de ribavirină, creșteri ale valorilor transaminazei (ALT) de peste 5 ori limita superioară a valorilor normale (LSVN) au prezentat o frecvență semnificativ mai mare în cazul femeilor care utilizează medicamente ce conțin etinilestradiol cum ar fi CHC. Mercilon trebuie întrerupt înainte de inițierea schemei de tratament combinată care conține ombitasvir/paritaprevir/ritonavir cu sau fără administrare concomitentă de dasabuvir (vezi pct 4.3. și 4.5).
4. *Alte afecțiuni*
- Femeile cu hipertrigliceridemie sau cu antecedente familiale de hipertrigliceridemie pot prezenta un risc crescut de pancreatită când folosesc CHC.
  - Deși s-au raportat creșteri mici ale tensiunii arteriale la multe dintre femeile care iau CHC, creșterile relevante clinic sunt rare. Nu s-a stabilit o legătură între utilizarea de CHC și hipertensiunea clinică. Cu toate acestea, dacă în timpul utilizării CHC apare o hipertensiune arterială semnificativă clinic susținută, este prudent ca medicul să întrerupă utilizarea de CHC și să trateze hipertensiunea. Când se consideră adecvată, utilizarea de COC poate fi reluată dacă au fost atinse valori normotensive cu tratamentul antihipertensiv.
  - Următoarele afecțiuni au fost raportate că apar sau se agravează atât în cazul sarcinii, cât și al utilizării de CHC, dar dovada asocierii cu utilizarea de CHC este neconcludentă: icter și/sau prurit legat de colestază; formarea de calculi biliari; porfirie; lupus eritematos sistemic; sindrom hemolitic uremic; coreea Sydenham; herpes gestațional; pierdere a auzului legată de otoscleroză, angioedem (ereditar).
  - Tulburările acute sau cronice ale funcției hepatice pot necesita întreruperea utilizării COC până la revenirea la normal a markerilor funcției hepatice. Recurența icterului colestatic care a apărut prima dată în timpul sarcinii sau a utilizării anterioare de hormoni steroizi sexuali necesită întreruperea utilizării de CHC.
  - Deși CHC pot avea un efect asupra rezistenței periferice la insulină și toleranței la glucoză, nu există nicio dovadă pentru necesitatea de a modifica regimul terapeutic la femeile cu diabet care utilizează CHC. Cu toate acestea, femeile cu diabet zaharat trebuie monitorizate cu atenție, în timpul administrării de CHC.

- Boala Crohn și recto-colita ulcerohemoragică s-au asociat cu utilizarea de CHC.
- Ocazional poate să apară cloasmă, mai ales la femeile cu antecedente de cloasmă gravidică. Femeile cu tendință la cloasmă trebuie să evite expunerea la soare sau la razele ultraviolete în timp ce iau CHC.
- 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.

Mercilon conține < 80 mg lactoză per comprimat. Pacienții cu tulburări ereditare rare de tip intoleranță la galactoză, deficit de lactază Lapp sau malabsorbție glucoză galactoză care urmează o dietă fără lactoză trebuie să ia în considerare această cantitate.

Când se oferă consiliere privind alegerea metodei(elor) contraceptive, toate informațiile de mai sus trebuie luate în calcul.

#### Consultație/Examinare medicală

Înainte de inițierea sau reinstituirea utilizării Mercilon, 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 Mercilon 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.

#### Reducerea eficacității

Eficacitatea Mercilon poate fi redusă, în cazul de exemplu al omiterii de comprimate (vezi pct. 4.2) tulburărilor gastro-intestinale (vezi pct. 4.2) sau medicațiilor concomitente care scad concentrațiile plasmatiche de etinilestradiol și/sau etonogestrel, metabolitul activ al desogestrelului (vezi pct. 4.5).

Preparatele din plante medicinale care conțin sunătoare (*Hypericum perforatum*) nu trebuie utilizate în timpul utilizării de Mercilon din cauza riscului de scădere a concentrațiilor plasmatiche și de scădere a efectelor clinice ale Mercilon (vezi pct. 4.5).

#### Control redus al ciclului menstrual

Ca în cazul tuturor CHC, pot apare sângerări neregulate (pete de sânge sau metroragii), mai ales în timpul primelor luni de utilizare. De aceea, evaluarea oricăror sângerări neregulate este semnificativă doar după un interval de adaptare de aproximativ 3 cicluri menstruale.

Dacă sângerările neregulate persistă sau apar după cicluri menstruale anterior regulate, trebuie luate în considerație cauze ne hormonale și sunt indicate metode diagnostice adecvate pentru excluderea afecțiunilor maligne sau sarcinii. Acestea pot include chiuretajul.

La unele femei, sângerarea de întrerupere poate să nu apară în timpul intervalului fără comprimate. Dacă CHC a fost luat conform recomandărilor descrise la pct. 4.2, este puțin probabil ca femeia să fie gravidă. Cu toate acestea, dacă CHC nu a fost luat conform acestor recomandări înainte de prima sângerare de deprivare absentă sau dacă nu se produc două sângerări de întrerupere la rând, trebuie exclus diagnosticul de sarcină înainte de a continua utilizarea CHC.

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

### *Interacțiuni*

Notă: Pentru a identifica interacțiunile potențiale, trebuie consultate informațiile privind prescrierea medicamentelor administrate concomitent.

### *Efectele altor medicamente asupra Mercilon*

Interacțiuni pot apărea cu medicamente sau produse pe bază de plante medicinale care induc enzimele microzomale, **în mod specific enzimele citocromului P450 (CYP)**, fapt ce poate duce la creșterea clearance-ului hormonilor sexuali și poate determina sângerări intermenstruale și/sau eșec contraceptiv.

### *Gestionarea*

Inducția enzimatică poate fi observată deja după câteva zile de tratament. Inducția enzimatică maximă este vizibilă, în general, în decurs de câteva săptămâni. După întreruperea tratamentului medicamentos, inducția enzimatică poate fi menținută timp de aproximativ 4 săptămâni.

### *Tratamentul pe termen scurt*

Femeile aflate în tratament cu medicamente inductoare enzimaticice sau preparate pe bază de plante trebuie să utilizeze temporar o metodă contraceptivă de tip barieră sau altă metodă de contracepție în plus față de Mercilon. Metoda contraceptivă de tip barieră trebuie utilizată pe toată durata administrării tratamentului medicamentos concomitent și timp de 28 zile după întreruperea acestuia.

### *Tratamentul pe termen lung*

La femeile aflate în tratament pe termen lung cu substanțe active inductoare enzimaticice, se recomandă utilizarea unei alte metode contraceptive non-hormonale, eficiente, neafectată de medicamente inductoare enzimaticice.

Următoarele interacțiuni au fost raportate în literatura de specialitate.

### *Substanțe care cresc clearance-ul Mercilon (inductoare enzimaticice)*

Fenitoină, fenobarbital, primidonă, bosentan, carbamazepină, rifampicină, unii inhibitori ai proteazei HIV (de exemplu ritonavir) și inhibitori non-nucleozidici de revers transcriptază (cum sunt efavirenz, nevirapină) și posibil, de asemenea, oxcarbazepină, topiramat, rifabutin, felbamat, griseofulvină și produse pe bază de plante medicinale care conțin sunătoare.

### *Substanțe cu efecte variabile asupra clearance-ului Mercilon*

În cazul administrării concomitente cu contraceptive hormonale, numeroase combinații ale inhibitorilor proteazei HIV (de exemplu nelfinavir) și inhibitorii non-nucleozidici ai reverstranscriptazei (de exemplu nevirapină) și/sau combinații cu medicamente antivirale împotriva virusului hepatitic C (VHC) (de exemplu boceprevir, telaprevir) pot crește sau scădea concentrațiile plasmatice ale progestativelor, inclusiv etonogestrel sau ale estrogenului. Efectul net al acestor modificări poate fi, în unele cazuri, relevant din punct de vedere clinic.

Prin urmare, trebuie consultate informațiile de prescriere ale medicației concomitente HIV/VHC pentru a identifica potențiale interacțiuni și orice recomandări aferente. În cazul oricărui dubiu, o metodă contraceptivă suplimentară de barieră trebuie utilizată de către femei care urmează tratament cu inhibitori ai proteazei sau inhibitori non-nucleozidici de revers transcriptază.

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

Relevanța clinică a potențialelor interacțiuni cu inhibitori enzimatici rămâne necunoscută. Administrarea concomitentă de inhibitori CYP3A4 puternici (de exemplu ketoconazol, itraconazol, claritromicină) sau moderați (de exemplu fluconazol, diltiazem, eritromicină) poate crește concentrațiile serice de estrogeni sau progestative, inclusiv etonogestrel.

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

#### ***Efectele Mercilon asupra altor medicamente***

Contraceptivele hormonale COC pot influența metabolizarea altor medicamente. Prin urmare, concentrațiile plasmatiche și tisulare pot fie crește (de exemplu ciclosporină), fie scădea (de exemplu lamotrigină).

Datele clinice sugerează că etinilestradiolul inhibă clearance-ul substraturilor CYP1A2 care conduc la o creștere slabă (de exemplu teofilină) sau moderată (de exemplu tizanidină) a concentrațiilor plasmatiche.

#### ***Interacțiuni farmacodinamice***

Utilizarea concomitentă cu medicamente care conțin ombitasvir/paritaprevir/ritonavir și dasabuvir, cu sau fără ribavirină, poate accentua riscul de creșteri ale valorilor ALT (vezi pct. 4.3 și 4.4). Prin urmare, utilizatoarele de Mercilon trebuie să treacă la o metodă contraceptivă alternativă (de exemplu, metodă contraceptivă numai pe bază de progestogen sau metode non-hormonale) înainte de începerea tratamentului cu această schemă terapeutică combinată. Utilizarea Mercilon poate fi reluată la 2 săptămâni după terminarea tratamentului cu această schemă terapeutică combinată.

#### ***Analize de laborator***

Utilizarea de steroizi cu acțiune contraceptivă poate influența rezultatele anumitor analize de laborator, inclusiv parametrii biochimici ai funcțiilor hepatice, tiroidiene, suprarenaliene și renale, concentrațiile plasmatiche ale proteinelor (transportoare), de ex. globulina de legare a corticosteroizilor și fracțiunile lipidice/lipoproteice, parametrii metabolismului carbohidraților și parametrii coagulării și fibrinolizei. Modificările se situează în general în intervalul de valori normale.

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

#### ***Sarcina***

Mercilon nu este indicat în timpul sarcinii. Dacă apare o sarcină în timpul tratamentului cu Mercilon trebuie întreruptă utilizarea ulterioară. Cu toate acestea, majoritatea studiilor epidemiologice au evidențiat faptul că nu s-a înregistrat niciun risc crescut de malformații congenitale la copiii născuți din femei care au utilizat CHC înainte de sarcină, nici efecte teratogene în cazul în care CHC s-au administrat din greșeală în primele stadii ale sarcinii.

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

#### ***Alăptarea***

Alăptarea poate fi influențată de CHC, deoarece acestea pot reduce cantitatea și pot modifica compoziția laptelui. De aceea, utilizarea CHC nu este în general recomandată până la înțărirea completă. Se pot secreta în lapte mici cantități de steroizi cu acțiune contraceptivă și/sau metaboliți ai acestora, dar nu există nicio dovadă că acest lucru ar influența negativ sănătatea copilului.

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

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

### **4.8 Reacții adverse**

#### ***Descrierea reacțiilor adverse selectate***

S-a observat un risc crescut de evenimente trombotice și tromboembolice arteriale și venoase, inclusiv infarct miocardic, accident vascular cerebral, atacuri ischemice tranzitorii, tromboză venoasă și embolie pulmonară la femeile care utilizează CHC, prezentate mai detaliat la pct. 4.4.

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

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

Reacțiile adverse posibil legate de medicament, raportate la utilizatoarele de Mercilon sau la utilizatoarele de CHC în general sunt prezentate în tabelul de mai jos<sup>1</sup>. Toate RA sunt enumerate pe clase de sisteme și organe și de frecvență; frecvente ( $\geq 1/100$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ) și rare ( $< 1/1000$ ).

<b>Clasificarea pe sisteme și organe</b>	<b>Frecvente</b>	<b>Mai puțin frecvente</b>	<b>Rare</b>
Tulburări ale sistemului imunitar			Hipersensibilitate
Tulburări metabolice și de nutriție		Retenție de lichide	
Tulburări psihice	Stare depresivă, modificări ale dispoziției	Scăderea libidoului	Creșterea libidoului
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	Migrenă	
Tulburări oculare			Intoleranță la lentilele de contact
Tulburări vasculare			Tromboembolism venos Tromboembolism arterial
Tulburări gastro-intestinale	Greață, durere abdominală	Vărsături, diaree	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Erupție cutanată tranzitorie, urticarie,	Eritem nodos, eritem multiform
Tulburări ale aparatului genital și sânelui	Mastalgii, sensibilitate a sânelor	Mărirea sânelor	Scurgeri vaginale, galactoree
Investigații diagnostice	Creștere ponderală		Scădere ponderală

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

#### Interacțiuni

Sângerările intermenstruale și/sau eșecul contraceptiv pot rezulta din interacțiunile altor medicamente (inductoare enzimatic) 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](mailto:adr@anm.ro).

## **4.9 Supradozaj**

Nu s-au raportat reacții adverse grave ca urmare a supradozajului.

Simptomele care pot apărea în acest caz sunt: greață, vărsături și, la fetele tinere, sângerare vaginală ușoară. Nu există antidoturi și tratamentul trebuie să fie simptomatic.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

*Grupa farmacoterapeutică:* progestogeni și estrogeni, în combinații fixe, codul ATC: G03AA09.

Efectul contraceptiv al COC se bazează pe interacțiunea dintre diverși factori, cei mai importanți fiind considerați inhibarea ovulației și modificările secreției cervicale. Pe lângă prevenirea unei sarcini, CHC are câteva proprietăți pozitive care pot fi utile, alături de cele negative (vezi „Atenționări și precauții speciale pentru utilizare”, „Reacții adverse”), pentru luarea deciziei privind metoda contraceptivă utilizată. Ciclul este mai regulat și menstruația este deseori mai puțin dureroasă și sângerarea mai puțin abundentă. Aceasta din urmă poate duce la o scădere a incidenței deficitului de fier. Pe lângă acestea, în cazul CHC cu doze mari (50 μg de etinilestradiol) există dovada unei reduceri a riscului de tumori fibrochistice ale sânilor, de chisturi ovariene, de boală inflamatorie pelvină, de sarcină ectopică și de cancer ovarian și de endometru. Dacă acest lucru este valabil și în cazul CHC cu doze mici, rămâne să fie confirmat.

#### *Copii și adolescenți*

Nu sunt date clinice disponibile referitoare la eficacitate și siguranță la adolescente cu vârsta sub 18 ani.

### **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

#### **Desogestrel**

##### *Absorbție*

Desogestrelul administrat pe cale orală se absoarbe rapid și complet și este convertit în etonogestrel. Concentrațiile plasmatice maxime sunt obținute la aproximativ 1,5 ore după ingestia unică. Biodisponibilitatea este cuprinsă între 62-81%.

##### *Distribuție*

Etonogestrelul se leagă de albumina plasmatică și de globulina de legare a hormonilor sexuali (SHBG). Doar 2-4% din concentrațiile plasmatice totale ale medicamentului sunt prezente sub formă de steroid liber, 40-70% fiind legate în mod specific de SHBG. Creșterea SHBG indusă de etinilestradiol influențează distribuția proteinelor plasmatice, producând o creștere a fracțiunii legate

de SHBG și o scădere a fracțiunii legate de albumină. Volumul aparent de distribuție al desogestrelului este de 1,5 l/kg.

#### *Metabolizare*

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

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

#### *Eliminare*

Concentrațiile plasmatice de etonogestrel scad în două faze. Faza de eliminare terminală se caracterizează printr-un timp de înjumătățire de aproximativ 30 de ore. Desogestrelul și metaboliții săi se secretă în raport urinar/biliar de aproximativ 6:4.

#### *Concentrațiile plasmatice la starea de echilibru*

Farmacocinetica etonogestrelului este influențată de concentrațiile SHBG, care sunt crescute de trei ori de către etinilestradiol. După ingestia zilnică, concentrațiile plasmatice ale medicamentului cresc de aproximativ două-trei ori, atingând starea de echilibru în timpul celei de-a doua jumătăți a ciclului de tratament.

### **Etinilestradiol**

#### *Absorbție*

Etinilestradiolul administrat pe cale orală se absoarbe rapid și complet. Concentrațiile plasmatice de vârf sunt atinse după 1-2 ore. Biodisponibilitatea absolută, ca urmare a conjugării presistemice și a metabolizării de prim pasaj este de aproximativ 60%.

#### *Distribuție*

Etinilestradiolul este legat intens dar nespecific de albumina plasmatică (aproximativ 98,5%) și induce o creștere a concentrațiilor serice de SHBG. S-a stabilit un volum aparent de distribuție de aproximativ 5 l/kg.

#### *Metabolizare*

Etinilestradiolul este conjugat presistemic, atât la nivelul mucoasei intestinului subțire cât și la nivel hepatic. Etinilestradiolul este metabolizat în principal prin hidroxilare aromatică, dar se produce o varietate largă de metaboliți hidroxilați și metilați, iar aceștia sunt prezenți sub formă de metaboliți liberi și de conjugați cu glucuronid și cu sulfat. Rata clearance-ului metabolic este de aproximativ 5 ml/min/kg.

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

#### *Eliminare*

Concentrațiile plasmatice de etinilestradiol scad în două faze de eliminare, faza de eliminare terminală fiind caracterizată de un timp de înjumătățire de aproximativ 24 de ore. Nu se excretă medicament nemodificat; metaboliții etinilestradiolului se secretă într-un raport urinar/biliar de 4:6. Timpul de înjumătățire al excreției de metaboliți este de aproximativ 1 zi.

#### *Concentrațiile plasmatice la starea de echilibru*

Concentrațiile plasmatice la starea de echilibru sunt atinse după 3-4 zile, când concentrațiile plasmatice ale medicamentului sunt cu 30-40% mai mari comparativ cu o doză unică.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Datele preclinice de siguranță nu relevă niciun risc special la om în cazul utilizării COC conform recomandărilor. Acest lucru se bazează pe studiile farmacologice convenționale privind evaluarea toxicității după doze repetate, genotoxicității, potențialului carcinogenetic și, toxicității asupra funcției

de reproducere. Cu toate acestea, nu trebuie uitat faptul că steroidii sexuali pot promova creșterea anumitor țesuturi și tumori hormono-dependente.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Dioxid de siliciu coloidal anhidru  
Lactoză monohidrat  
Amidon de cartof  
Povidonă  
Acid stearic  
ALL-*rac* *alpha*-tocoferol

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la temperaturi sub 30°C în ambalajul original.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Cutie cu un plic conținând un blister din PVC/Al a 21 comprimate  
Cutie cu 3 plicuri conținând câte un blister din PVC/Al a 21 comprimate  
Cutie cu 6 plicuri conținând câte un blister din PVC/Al a 21 comprimate

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

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

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

ORGANON BIOSCIENCES S.R.L.  
Strada Av. Popișteanu, Nr. 54A, Expo Business Park, Clădirea 2  
Birou 306 și Birou 307, Etaj 3, Sectorul 1, București, România

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

11029/2018/01-02-03

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

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Octombrie 2018



## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Septembrie 2021