

ALLEGATO III

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO DEL PAESE MEMBRO DI RIFERIMENTO, CORRETTO

NB: Questo SPC e` quello precedentemente annesso alla Decisione della Commissione riguardo questo 'Community Referral' (Articolo 7.5) per Laurina e nomi correlati. Il testo era quello valido all'epoca.

Una volta ottenuta la Decisione della Commissione, le autorita` competenti degli Stati Membri aggiorneranno l'informazione rlativa al prodotto come stabilito. Questo SPC potrebbe perciò non rappresentare il testo attuale.

1. DENOMINAZIONE DELLA SPECIALITÀ MEDICINALE

<Denominazione del prodotto>, compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

<Denominazione del prodotto> è un contraccettivo orale trifasico in cui:

- ciascuna compressa gialla contiene 0,050 mg di desogestrel e 0,035 mg di etinilestradiolo;
- ciascuna compressa rossa contiene 0,100 mg di desogestrel e 0,030 mg di etinilestradiolo;
- ciascuna compressa bianca contiene 0,150 mg di desogestrel e 0,030 mg di etinilestradiolo;

Per gli eccipienti vedere 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film.

Le compresse sono rotonde, biconvesse, del diametro di 5 mm, codificate VR4 (compresse gialle), VR2 (compresse rosse), TR5 (compresse bianche) su una faccia e Organon e una stella sull'altra faccia.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Prevenzione del concepimento.

4.2 Posologia e modalità di somministrazione

Modalità di assunzione di <Denominazione del prodotto>

Le compresse devono essere prese seguendo l'ordine indicato sulla confezione, ogni giorno all'incirca alla stessa ora, se necessario con un po' di liquido; la posologia è di una compressa al giorno per 21 giorni consecutivi iniziando con le compresse gialle per 7 giorni, seguite da quelle rosse per 7 giorni e infine le compresse bianche per 7 giorni. Ciascuna confezione successiva deve essere iniziata dopo un intervallo di 7 giorni libero da pillola, durante il quale si verifica di solito una emorragia da sospensione. Questa inizia in genere 2-3 giorni dopo l'ultima compressa e può non essere terminata prima dell'inizio della confezione successiva.

Modalità di inizio del trattamento con <Denominazione del prodotto>

Nessun trattamento contraccettivo ormonale (nel mese precedente)

L'assunzione delle compresse deve iniziare il primo giorno del ciclo mestruale naturale (cioè il primo giorno della mestruazione). E' possibile iniziare anche tra il secondo e il quinto giorno del ciclo ma, in questo caso, durante il primo ciclo si raccomanda di impiegare anche un metodo di barriera nei primi sette giorni di assunzione delle compresse.

Passaggio da un altro contraccettivo orale di tipo combinato (COC)

La prima compressa di <Denominazione del prodotto> 28 deve essere assunta preferibilmente il giorno dopo l'ultima compressa attiva del precedente COC o al più tardi il giorno dopo il consueto intervallo libero da pillola o il giorno dopo l'ultima compressa di placebo del precedente COC.

Passaggio da un contraccettivo a base di solo progestinico (minipillola, iniezione, impianto)

E' possibile cambiare in qualunque momento se si proviene dalla minipillola (da un impianto il giorno della rimozione, da un contraccettivo iniettabile il giorno in cui dovrebbe essere praticata la successiva iniezione), ma, in tutti i casi, si deve raccomandare di usare anche un metodo di barriera nei primi 7 giorni di assunzione delle compresse.

Dopo un aborto al primo trimestre

E' possibile iniziare immediatamente senza bisogno di ulteriori misure contraccettive.

Dopo un parto o un aborto al secondo trimestre

Per le donne che allattano si veda il paragrafo 4.6.

Dopo un parto o un aborto al secondo trimestre si deve raccomandare di iniziare il trattamento nel periodo tra il 21° e il 28° giorno dall'evento. Se si inizia più tardi, si deve suggerire anche l'impiego di un metodo di barriera nei primi 7 giorni di assunzione delle compresse. Tuttavia se si fossero già avuti nel frattempo rapporti sessuali, prima di iniziare effettivamente l'assunzione del COC si deve escludere una gravidanza o si deve attendere la comparsa della prima mestruazione.

Comportamento in caso di mancata assunzione delle compresse

Se il **ritardo nell'assunzione** di una qualunque compressa è **inferiore alle 12 ore**, la protezione contraccettiva non risulta ridotta. La compressa dimenticata deve essere presa non appena la donna si ricordi di farlo e le compresse successive secondo il ritmo consueto.

Se il **ritardo nell'assunzione** di una qualunque compressa è **superiore alle 12 ore**, la protezione contraccettiva può risultare ridotta; in questo caso il comportamento da seguire può essere guidato dalle due regole basilari di seguito indicate:

1. La mancata assunzione delle compresse attive non deve mai protrarsi oltre i 7 giorni.
2. Per ottenere una adeguata soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio è necessario assumere le compresse attive ininterrottamente per 7 giorni.

Di conseguenza nella pratica quotidiana possono essere dati i seguenti suggerimenti:

• **Prima settimana (compresse gialle)**

L'ultima compressa dimenticata deve essere presa non appena la donna si ricordi di farlo, anche se ciò comporta l'assunzione di due compresse contemporaneamente. Le altre compresse devono essere prese secondo il ritmo consueto. Inoltre, nei successivi 7 giorni deve essere impiegato un metodo di barriera, come ad esempio un profilattico. Se durante la settimana precedente si sono avuti rapporti sessuali, si deve prendere in considerazione la possibilità che si sia instaurata una gravidanza.

Maggiore è il numero di compresse dimenticate e più ravvicinato è l'intervallo libero da pillola, maggiore è il rischio di gravidanza.

• **Seconda settimana (compresse rosse)**

L'ultima compressa dimenticata deve essere presa non appena la donna si ricordi di farlo, anche se ciò comporta l'assunzione di due compresse contemporaneamente. Le altre compresse devono essere prese secondo il ritmo consueto. Non è necessario impiegare alcun metodo contraccettivo aggiuntivo, a condizione che nei 7 giorni precedenti la prima compressa dimenticata le compresse siano state assunte correttamente; tuttavia, in caso contrario o se le compresse dimenticate sono più di una, si deve raccomandare l'impiego di precauzioni aggiuntive per 7 giorni.

• **Terza settimana (compresse gialle)**

Considerata l'imminenza dell'intervallo libero da pillola, il rischio di ridotta affidabilità contraccettiva è maggiore. Tuttavia, modificando lo schema di assunzione della pillola si può ancora prevenire la riduzione della protezione contraccettiva. Adottando una delle due seguenti opzioni non vi è pertanto necessità di usare metodi contraccettivi aggiuntivi purché nei 7 giorni precedenti la prima compressa dimenticata tutte le compresse siano state prese correttamente. In caso contrario si deve raccomandare di seguire la prima delle due opzioni e di usare anche precauzioni aggiuntive nei successivi 7 giorni.

1. L'ultima compressa dimenticata deve essere presa non appena la donna si ricordi di farlo, anche se ciò comporta l'assunzione di due compresse contemporaneamente. Le altre compresse devono essere prese secondo il ritmo consueto. La confezione successiva deve essere iniziata

subito dopo aver terminato le compresse attive della precedente confezione, cioè senza osservare intervallo libero da pillola tra le due confezioni. In questo caso è improbabile che si verifichi emorragia da sospensione prima della fine della seconda confezione; tuttavia, durante l'assunzione delle compresse, possono presentarsi spotting o emorragia da rottura.

2. Si può anche raccomandare di sospendere l'assunzione delle compresse della confezione in corso. Si deve allora osservare un intervallo libero da pillola che duri fino a 7 giorni, compresi quelli nei quali sono state dimenticate compresse, e poi proseguire con una nuova confezione.

Qualora siano state dimenticate compresse e, nel primo regolare intervallo libero da pillola non si presenti emorragia da sospensione, bisogna considerare l'eventualità di una gravidanza in atto.

Raccomandazioni in caso di vomito

Se entro 3-4 ore dall'assunzione della compressa si verifica vomito, l'assorbimento può non essere completo. In questo caso si prendano in considerazione le raccomandazioni in caso di dimenticata assunzione delle compresse (vedi sopra). Se non si vuole modificare il consueto schema posologico, si deve prendere una o più compresse extra da una nuova confezione.

Modalità per posticipare una mestruazione

Posticipare una mestruazione non è una indicazione del prodotto. Tuttavia, se in casi eccezionali è necessario posticipare una mestruazione, si deve continuare l'assunzione delle compresse bianche di *<Denominazione del prodotto>* prendendole da un'altra confezione, senza osservare l'intervallo libero da pillola. L'assunzione delle compresse bianche può essere prolungata per un massimo di 7 giorni. Durante questo periodo può manifestarsi emorragia da rottura o spotting. Dopo il consueto intervallo di 7 giorni libero da pillola, si riprende regolarmente l'assunzione di *<Denominazione del prodotto>*.

Per modificare la mestruazione in modo che abbia inizio un giorno della settimana diverso da quello consueto, si può abbreviare la durata dell'intervallo libero da pillola di quanti giorni si desidera. Più breve sarà l'intervallo, maggiore il rischio che non si presenti emorragia da sospensione ma piuttosto emorragia da rottura e spotting durante l'assunzione delle compresse della seconda confezione (come quando si posticipa una mestruazione).

4.3 Controindicazioni

I contraccettivi orali di tipo combinato (COC) non devono essere usati in presenza di una qualunque delle condizioni sotto elencate. Qualora durante l'impiego del contraccettivo orale compaia per la prima volta una qualunque di queste condizioni, l'assunzione del COC deve essere immediatamente interrotta.

- Trombosi venosa in atto o pregressa (trombosi venosa profonda, embolia polmonare);
- Trombosi arteriosa, in atto o pregressa (infarto del miocardio, evento cerebrovascolare) o condizioni prodromiche (per esempio, attacco ischemico transitorio, angina pectoris);
- Predisposizione accertata per trombosi venosa o arteriosa come resistenza alla proteina C attivata (APC), carenza di antitrombina III, carenza di proteina C, carenza di proteina S, iperomocisteinanemia ed anticorpi antifosfolipidici.
- Diabete mellito con interessamento vascolare;
- La presenza di un grave o di più fattori di rischio di trombosi venosa o arteriosa può costituire una controindicazione all'uso (vedere il paragrafo "Avvertenze speciali e speciali precauzioni d'uso").
- Grave malattia epatica, in atto o pregressa, fino a quando i valori della funzionalità epatica non sono tornati alla norma.
- Tumori epatici, in atto o pregressi (benigni o maligni).
- Patologie maligne, accertate o sospette, degli organi genitali o delle mammelle, se ormono-dipendenti.
- Iperplasia endometriale
- Emorragia vaginale di natura non accertata.
- Gravidanza accertata o sospetta.

- Ipersensibilità nei confronti di uno qualunque dei componenti di *<Denominazione del prodotto>* o di uno qualunque dei suoi eccipienti.

4.4 Avvertenze speciali e speciali precauzioni d'uso

Avvertenze

Qualora sia presente uno qualunque dei fattori di rischio/condizioni di seguito indicati, i benefici dell'impiego del COC devono essere soppesati rispetto ai possibili rischi di ciascun caso individuale e discussi con la donna prima di decidere di iniziare il trattamento. In caso di aggravamento, esacerbazione o prima comparsa di una qualunque di queste condizioni o fattori di rischio, la donna deve contattare il proprio medico. Il medico deve decidere se l'assunzione deve essere interrotta.

1. Disturbi circolatori

- L'uso di un qualsiasi contraccettivo orale combinato comporta un aumento del rischio di tromboembolia venosa (VTE) rispetto al non uso. L'incidenza della VTE nelle donne che non fanno uso di contraccettivi orali è all'incirca 5-10 per 100.000 anni-donna. L'aumento di rischio di VTE è maggiore durante il primo anno di uso di un contraccettivo orale combinato. Questo aumento del rischio è minore del rischio di VTE durante la gravidanza che è stimato in 60 casi per 100.000 gravidanze. La VTE risulta fatale nel 1-2% dei casi.
- Vari studi epidemiologici hanno dimostrato che l'uso di contraccettivi orali combinati contenenti etinilestradiolo (generalmente in una dose di 30 µg) e il progestinico desogestrel ha un rischio maggiore di VTE rispetto all'uso di contraccettivi orali combinati contenenti meno di 50 µg di etinilestradiolo ed il progestinico levonorgestrel.
- Per contraccettivi contenenti 30 µg di etinilestradiolo combinato con desogestrel o gestodene rispetto ai contraccettivi contenenti meno di 50 µg di etinilestradiolo e levonorgestrel, il rischio relativo di VTE è stato stimato complessivamente fra 1,5 e 2,0. L'incidenza della VTE per il levonorgestrel contenente contraccettivi ormonali combinati con meno di 50 µg di etinilestradiolo è di circa 20 casi per 100.000 donne-anni d'uso. Per *<Denominazione del prodotto>* l'incidenza è di circa 30-40 casi per 100.000 donne-anni d'uso cioè altri 10-20 casi per 100.000 donne-anni d'uso. L'impatto del rischio relativo sul numero di casi ulteriori è maggiore durante il primo anno di utilizzo di un contraccettivo ormonale combinato quando il rischio di VTE è più alto con l'uso di tutti i contraccettivi orali combinati.
- Il rischio di tromboembolia venosa aumenta con:
 - aumento dell'età;
 - anamnesi familiare positiva (cioè tromboembolia venosa anche in un fratello o genitore in età relativamente giovane). Se vi è il sospetto di una predisposizione ereditaria, si deve suggerire alla donna di consultare lo specialista prima di decidere di usare qualunque contraccettivo ormonale;
 - obesità (indice di massa corporea superiore a 30 kg/m²);
 - immobilizzazione prolungata, importanti interventi chirurgici, qualunque operazione alle gambe o grave trauma. In queste circostanze è raccomandabile sospendere l'assunzione del COC (in caso di chirurgia elettiva almeno 4 settimane prima dell'intervento) e riprenderla non prima che siano trascorse 2 settimane dalla rimobilizzazione completa
 - e probabilmente anche in caso di tromboflebite superficiale e vene varicose. Non vi è consenso sul possibile ruolo di queste condizioni nell'eziologia della tromboembolia venosa.
 - L'uso di COC è stato generalmente associato ad un aumento del rischio di infarto acuto del miocardio (AMI) o ictus, rischio fortemente influenzato dalla presenza di altri fattori di rischio (per esempio fumo, pressione arteriosa elevata ed età) (vedi anche qui di seguito). Questi eventi si verificano di rado. Non è stato studiato in che modo *<Denominazione del prodotto>* modifichi il rischio di AMI.
 - Il rischio di tromboembolia arteriosa aumenta con:
 - aumento dell'età;
 - fumo (il rischio aumenta ulteriormente con il quantitativo di sigarette fumate e con l'età, soprattutto in donne al di sopra dei 35 anni);
 - dislipoproteinemia;

- obesità (indice di massa corporea superiore a 30 kg/m²);
- ipertensione;
- vizio valvolare cardiaco;
- fibrillazione atriale;
- anamnesi familiare positiva (cioè tromboembolia arteriosa anche in un fratello o genitore in età relativamente giovane). Se vi è il sospetto di una predisposizione ereditaria, si deve suggerire alla donna di consultare lo specialista prima di decidere di usare qualunque contraccettivo ormonale.
- Molto raramente, nelle donne che assumono un contraccettivo orale combinato è stata riportata trombosi a carico di altri distretti vascolari, ad esempio arteria o vena epatica, mesenterica, renale o retinica. Non vi è consenso sul fatto che la comparsa di questi eventi sia associata all'impiego di COC.
- Sintomi di trombosi venosa o arteriosa possono comprendere: dolore e/o gonfiore ad una gamba; improvviso forte dolore al petto, che si irradia o meno al braccio sinistro; improvvisa mancanza di respiro; tosse che inizia improvvisamente; mal di testa inusuale, forte, prolungato; improvvisa perdita parziale o completa della visione; diplopia; difficoltà di parola o afasia; vertigini; collasso con o senza crisi epilettica focale; debolezza o marcato intorpidimento che colpisce improvvisamente un lato o una parte del corpo; disturbi motori; addome acuto.
- Altre condizioni mediche che sono state associate ad eventi avversi di tipo circolatorio comprendono diabete mellito, lupus eritematoso sistemico, sindrome uremico-emolitica, malattia infiammatoria cronica dell'intestino (morbo di Crohn o colite ulcerosa) e anemia falciforme.
- Si deve tenere in considerazione l'aumentato rischio di tromboembolia durante il puerperio (per informazioni su "Uso durante la gravidanza e l'allattamento" vedere paragrafo 4.6).
- Un aumento della frequenza o della gravità dell'emicrania durante l'uso di un COC (che può essere prodromico di un evento cerebrovascolare) può essere motivo per interrompere immediatamente l'assunzione del COC.
- Fattori biochimici che possono essere indicativi di predisposizione ereditaria o acquisita a trombosi venosa o arteriosa comprendono resistenza alla Proteina C Attivata, iperomocisteinemia, deficit di antitrombina III, deficit di proteina C, deficit di proteina S, anticorpi antifosfolipidici (anticorpi anticardiolipina, lupus anticoagulante).
- Nel considerare il rapporto rischio/beneficio, il medico deve tenere presente che l'adeguato trattamento di una condizione clinica può ridurre il rischio associato di trombosi, e che il rischio associato a gravidanza è più elevato di quello associato all'impiego di COC.

2. *Tumori*

- In alcuni studi epidemiologici è stato riportato - nelle donne in trattamento a lungo termine con COC - un aumentato rischio di cancro della cervice; tuttavia continua a non esservi consenso su quanto questo risultato sia attribuibile ad effetti confondenti dovuti a comportamenti sessuali e ad altri fattori quali papilloma virus umano (HPV).
- Una meta-analisi di 54 studi epidemiologici ha evidenziato che le donne che usano attualmente COC hanno un rischio relativo (RR = 1.24) lievemente aumentato di avere diagnosticato un cancro della mammella e che l'eccesso di rischio scompare gradualmente nel corso dei 10 anni successivi all'interruzione del trattamento. Dal momento che nelle donne al di sotto dei 40 anni il cancro mammario è evento raro, il numero di casi in più di cancro mammario diagnosticati nelle donne che assumono o hanno assunto di recente un contraccettivo orale combinato è basso rispetto al rischio di cancro mammario che si corre durante l'intera vita di una donna. Questi studi non forniscono alcuna prova di questo rapporto causale. Il rischio aumentato osservato può essere dovuto ad una più precoce diagnosi di cancro mammario nelle donne che assumono contraccettivi orali combinati, agli effetti biologici degli stessi o ad una combinazione di entrambi i fattori. Il cancro mammario diagnosticato nelle utilizzatrici di contraccettivo orale tende ad essere clinicamente meno avanzato rispetto a quello diagnosticato nelle donne che non hanno mai usato un contraccettivo orale.

- Nelle donne che assumono COC sono stati riportati raramente tumori epatici benigni e, ancor più raramente, tumori epatici maligni. In casi isolati, questi tumori hanno provocato emorragia intraddominale che ha messo la paziente in pericolo di vita. Se una donna che assume un COC dovesse presentare forte dolore nella parte alta dell'addome, ingrossamento epatico o segni indicativi di emorragia intraddominale, nel porre diagnosi deve essere presa in considerazione la possibilità che si tratti di un tumore epatico.

3. *Altre condizioni*

- Donne con ipertrigliceridemia o storia familiare di questa condizione possono presentare un aumentato rischio di pancreatite qualora assumano COC.
- Benché in molte donne che assumono COC sia stato riscontrato un lieve innalzamento della pressione sanguigna, un aumento clinicamente rilevante è evento raro. Non è stata stabilita una relazione tra impiego di COC ed ipertensione. Tuttavia, se durante l'uso di un COC si verifica ipertensione clinicamente significativa, per prudenza il medico deve far sospendere l'assunzione del contraccettivo orale combinato e trattare l'ipertensione. Se appropriato, l'impiego del COC può essere ripreso qualora con la terapia antipertensiva siano stati ottenuti valori normali di pressione sanguigna.
- Sia durante la gravidanza che durante l'assunzione di COC è stata riportata comparsa o aggravamento delle condizioni di seguito elencate; tuttavia non vi è prova conclusiva per quanto attiene la correlazione tra dette condizioni ed i COC: ittero e/o prurito da colestasi; formazione di calcoli biliari, porfiria, lupus eritematoso sistemico, sindrome uremico-emolitica, corea di Sydenham, herpes gestationis, perdita dell'udito da otosclerosi.
- Disturbi acuti o cronici della funzione epatica possono richiedere l'interruzione del trattamento con il COC finché i markers della funzionalità epatica non sono tornati alla norma. La ricomparsa di ittero colestatico già manifestatosi in gravidanza o durante precedente trattamento con steroidi sessuali richiede l'interruzione del COC.
- Benché i COC possono influenzare la resistenza periferica all'insulina e la tolleranza al glucosio, non vi è prova della necessità di un aggiustamento del regime terapeutico nelle pazienti diabetiche che usano contraccettivi orali combinati. Tuttavia durante l'assunzione del COC le pazienti diabetiche debbono essere attentamente seguite.
- Associati all'impiego di COC sono stati riportati morbo di Crohn e colite ulcerosa.
- Può comparire occasionalmente cloasma, soprattutto nelle donne con storia di cloasma gravidico. Durante l'assunzione di COC, le pazienti con tendenza al cloasma debbono evitare l'esposizione al sole o alle radiazioni ultraviolette.

Tutte le suddette informazioni devono essere tenute in considerazione al momento della prescrizione di un COC. Nella scelta di un metodo contraccettivo tutte le suddette informazioni devono essere tenute in considerazione.

Esame/consulto medico

Prima di iniziare o di ricominciare la somministrazione di <*Denominazione del prodotto*> si deve raccogliere una completa anamnesi medica (anche familiare) e deve essere esclusa la presenza di una gravidanza in corso. Deve essere misurata la pressione sanguigna ed effettuato un esame fisico, secondo quanto indicato alle voci "Controindicazioni" (paragrafo 4.3) e "Avvertenze" (sezione 4.4). Bisogna inoltre istruire la donna a leggere attentamente il foglietto illustrativo e seguire le raccomandazioni che le vengono date. La frequenza ed il tipo di ulteriori controlli periodici deve essere basata su linee guida prestabilite ed adattata individualmente.

Le donne debbono essere avvise che i contraccettivi orali non proteggono nei confronti dell'infezione da HIV (AIDS) né di altre malattie a trasmissione sessuale.

Riduzione dell'efficacia

L'efficacia dei COC può diminuire in caso di dimentichi di assumere compresse (sezione 4.2), in caso di vomito (sezione 4.2) o di assunzione contemporanea di altri medicinali (sezione 4.5).

Preparazioni a base di Hypericum perforatum non dovrebbero essere somministrate contemporaneamente a *<Denominazione del prodotto>* in quanto si potrebbe avere una riduzione delle concentrazioni nel plasma ed una perdita dell'efficacia clinica di *<Denominazione del prodotto>* (vedere sezione 4.5 Interazioni).

Diminuzione del controllo del ciclo

Durante l'assunzione di qualunque COC possono verificarsi sanguinamenti vaginali irregolari (spotting o emorragia da rottura), soprattutto nei primi mesi di trattamento. Pertanto, la valutazione di un qualunque sanguinamento vaginale irregolare ha significato solo dopo una fase di assestamento di circa 3 cicli di trattamento.

Se le emorragie irregolari persistono o si manifestano dopo cicli precedentemente regolari, si deve prendere in considerazione una eziologia non ormonale e, per escludere malignità o una gravidanza, debbono essere attuate misure diagnostiche adeguate, che possono comprendere un raschiamento.

In alcune donne può non presentarsi emorragia da sospensione durante l'intervallo con le compresse di placebo. Se il COC è stato assunto secondo quanto descritto al paragrafo 4.2 è improbabile che si sia instaurata una gravidanza. Tuttavia, se prima della mancata emorragia da sospensione il COC non è stato assunto correttamente o se le emorragie da sospensione non verificatesi sono due, prima di continuare a prendere il contraccettivo orale combinato si deve escludere una gravidanza.

4.5 Interazioni con altri medicamenti ed interazioni di altro genere

Interazioni

L'interazione con altri farmaci che determina un aumento della clearance degli ormoni sessuali può portare ad emorragia da rottura o ridurre l'efficacia del contraccettivo orale. Questo è stato accertato per idantoina, barbiturici, primidone, carbamazepina e rifampicina; vi è sospetto di interazione anche con oxcarbazepina, topiramato, felbamato, ritonavir e griseofulvina. Il meccanismo di questa interazione sembra sia basato sulla proprietà di questi farmaci di induzione degli enzimi epatici. L'induzione enzimatica massima si manifesta in genere solo dopo 2-3 settimane, ma può poi mantenersi per almeno 4 settimane dopo l'interruzione del trattamento farmacologico.

E' stato riportato insuccesso dell'efficacia del contraccettivo orale anche con antibiotici quali ampicilline e tetracicline. Il meccanismo di questo effetto non è stato chiarito.

Le donne sottoposte a trattamenti a breve termine con uno o più farmaci appartenenti ad una qualunque delle summenzionate classi debbono temporaneamente adottare, oltre al COC, un metodo di barriera, per tutta la durata di assunzione contemporanea del farmaco e nei 7 giorni successivi alla sospensione della terapia. Nel caso di trattamento con rifampicina, insieme al COC, deve essere usato un metodo di barriera per tutto il tempo di assunzione della rifampicina e nei 28 giorni successivi alla sospensione della terapia. Se la somministrazione del farmaco concomitante prosegue anche dopo la fine di una confezione di COC, la successiva confezione dello stesso dovrà essere iniziata senza osservare il consueto intervallo libero da pillola.

In caso di trattamento a lungo termine con induttori degli enzimi epatici, viene raccomandato di aumentare la dose di steroidi contraccettivi. Se un dosaggio elevato di contraccettivo orale non è indicato o sembra insoddisfacente o inaffidabile, per esempio in caso di irregolarità del ciclo, si deve raccomandare l'impiego di un altro metodo contraccettivo.

Preparazioni a base di Hypericum perforatum non dovrebbero essere somministrate contemporaneamente a contraccettivi orali, in quanto si potrebbe avere una perdita dell'efficacia anticoncezionale. Sono state riportate gravidanze indesiderate e ripresa del ciclo mestruale. Ciò a seguito dell'induzione degli enzimi responsabili del metabolismo dei farmaci da parte delle

preparazioni a base di Hypericum perforatum. L'effetto di induzione può persistere per almeno 2 settimane dopo l'interruzione del trattamento con prodotti a base di Hypericum perforatum.

Esami di laboratorio

L'impiego di steroidi contraccettivi può influenzare i risultati di alcuni esami di laboratorio tra i quali parametri biochimici della funzionalità epatica, tiroidea, corticosurrenalica e renale, livelli plasmatici delle proteine di trasporto, per esempio della globulina legante i corticosteroidi e delle frazioni lipido/lipoproteiche, parametri del metabolismo glucidico, della coagulazione e della fibrinolisi. Le variazioni rientrano, in genere, nel range dei valori normali di laboratorio.

4.6 Uso durante la gravidanza e l'allattamento

L'uso dei COC durante la gravidanza non è indicato. Molti studi epidemiologici non hanno rivelato alcun aumento del rischio di difetti alla nascita nei bambini nati da madri che avevano usato COC prima della gravidanza né alcun effetto teratogeno qualora, all'inizio della gravidanza, fosse stato inavvertitamente preso un COC.

L'allattamento al seno può essere influenzato dai COC, in quanto essi possono ridurre la quantità e modificare la composizione del latte materno. L'uso dei COC deve perciò essere sconsigliato fino al termine dell'allattamento. Piccole quantità di steroidi contraccettivi e/o dei loro metaboliti possono essere escrete nel latte ma non vi è prova che ciò danneggi la salute del bambino.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare e di usare macchinari

Non sono stati osservati effetti sulla capacità di guidare e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Effetti indesiderati gravi

Vi è un aumento del rischio di tromboembolismo venoso in tutte le donne che fanno uso di contraccettivi orali combinati. Vedere Sezione 4.4 per informazioni sui diversi rischi per i contraccettivi orali combinati e per altri effetti indesiderati gravi.

Altri possibili effetti indesiderati

Nelle donne che assumono COC sono stati riportati gli effetti indesiderati di seguito elencati:

Seno:	tensione, dolore, secrezione mammaria;
Sistema Nervoso Centrale:	cefalea; emicrania; modificazioni della libido; umore depresso;
Occhi:	intolleranza alle lenti a contatto;
Tratto gastrointestinale:	nausea; vomito;
Tratto urogenitale:	modificazioni della secrezione vaginale;
Cute:	disturbi cutanei di vario tipo (per esempio eritema nodoso, eritema multiforme, fotosensibilità, rash);
Altri:	retenzione di liquidi; modificazione del peso corporeo; reazioni di ipersensibilità.

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati effetti negativi gravi dovuti a sovradosaggio.

In questa circostanza possono presentarsi sintomi quali nausea, vomito e - nelle ragazze - lieve sanguinamento vaginale. Non vi sono antidoti ed un ulteriore eventuale trattamento deve essere sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Classificazione ATC: G03AB05

L'effetto contraccettivo dei COC si basa sull'interazione di vari fattori, i più importanti dei quali sono l'inibizione dell'ovulazione e i cambiamenti che si verificano a livello delle secrezioni cervicali. Oltre all'azione protettiva nei confronti delle gravidanze, i COC presentano diverse proprietà positive le quali, accanto a quelle negative (vedere le Avvertenze e gli Effetti indesiderati), possono essere utili nel decidere il metodo di controllo delle nascite da adottare. Il ciclo mestruale è più regolare, la mestruazione è spesso meno dolorosa e le perdite ematiche meno abbondanti. Quest'ultima situazione può determinare una diminuzione dell'incidenza di sideropenia. Inoltre, con i COC a più alti dosaggi (50 µg di etinilestradiolo) ci sono evidenze di una riduzione del rischio di tumori fibrocistici della mammella, cisti ovariche, malattia infiammatoria pelvica, gravidanza ectopica, cancro endometriale e ovarico. Rimane da confermare se ciò si applichi anche ai COC a più bassi dosaggi.

Studi clinici hanno dimostrato che <*Denominazione del prodotto*> riduce in modo significativo i parametri androgenici 3- α androstenediolo-glucuronide, androstendione, DHEA-S e testosterone libero.

Proprietà farmacocinetiche

Desogestrel

Assorbimento

Dopo somministrazione orale, il desogestrel viene rapidamente e completamente assorbito e convertito in etonogestrel. Il picco dei livelli plasmatici, approssimativamente di circa 1,5 ng/ml (prima settimana) e 5 ng/ml (terza settimana), viene raggiunto in circa 1,5 ore. La biodisponibilità è del 62-81%.

Distribuzione

L'etonogestrel è legato all'albumina sierica e alla globulina legante gli ormoni sessuali (SHBG). Solo il 2-4% delle concentrazioni sieriche totali del farmaco è presente come steroide libero, il 40-70% è legato specificamente all'SHBG. L'aumento di SHBG indotto dall'etinilestradiolo influenza la distribuzione rispetto alle proteine plasmatiche, causando un aumento della frazione legata all'SHBG ed una diminuzione della frazione legata all'albumina. Il volume di distribuzione apparente del desogestrel è di 1,5 l/Kg.

Metabolismo

L'etonogestrel è completamente metabolizzato attraverso le conosciute vie del metabolismo degli steroidi. L'entità della clearance metabolica plasmatica è di circa 2 ml/min/Kg. Non è stata trovata interazione con l'etinilestradiolo somministrato in concomitanza.

Eliminazione

I livelli sierici di etonogestrel diminuiscono in modo bifasico. La fase di eliminazione terminale è caratterizzata da una emivita di circa 30 ore. Il desogestrel ed i suoi metaboliti sono escreti in un rapporto urina:bile di circa 6:4.

Condizioni di equilibrio

La farmacocinetica dell'etonogestrel è influenzata dai livelli dell'SHBG, che vengono triplicati dall'etinilestradiolo. Dopo somministrazione giornaliera, i livelli sierici del farmaco aumentano di circa 2-3 volte, raggiungendo le condizioni di equilibrio durante la seconda metà del ciclo di trattamento.

Etinilestradiolo

Assorbimento

Dopo somministrazione orale, l'etinilestradiolo viene rapidamente e completamente assorbito. Il picco dei livelli plasmatici, pari a circa 80 pg/ml, viene raggiunto in 1-2 ore. La biodisponibilità assoluta, dopo coniugazione presistemica e metabolismo di primo passaggio, è all'incirca del 60%.

Distribuzione

L'etinilestradiolo è largamente, ma non specificamente, legato all'albumina sierica (approssimativamente per il 98,5%) e induce un aumento nelle concentrazioni plasmatiche dell'SHBG. È stato determinato un volume di distribuzione apparente di circa 5 l/Kg.

Metabolismo

L'etinilestradiolo è soggetto a coniugazione presistemica a livello sia della mucosa dell'intestino tenue sia del fegato. La principale via metabolica dell'etinilestradiolo è l'idrossilazione aromatica ma si forma anche una ampia varietà di metaboliti idrossilati e metilati, presenti come metaboliti liberi e coniugati con glucuronidi e solfati. L'entità della clearance metabolica è pari a circa 5 ml/min/Kg.

Eliminazione

I livelli plasmatici dell'etinilestradiolo diminuiscono in modo bifasico. La fase di eliminazione terminale è caratterizzata da una emivita di circa 24 ore. Il farmaco immodificato non viene escreto, i metaboliti dell'etinilestradiolo sono escreti in un rapporto urina:bile pari a 4:6. L'emivita dell'escrezione dei metaboliti è di circa 1 giorno.

Condizioni di equilibrio

Le concentrazioni delle condizioni di equilibrio vengono raggiunte dopo 3-4 giorni, quando i livelli plasmatici del farmaco sono più elevati del 30-40% rispetto alla singola assunzione.

5.3 Dati di sicurezza preclinica

I dati provenienti da studi preclinici non hanno rivelato particolari pericoli per la donna se i COC vengono utilizzati in modo corretto. Ciò si basa su studi convenzionali a dosi ripetute sulla tossicità, genotossicità, potenziale cancerogeno e tossicità per la riproduzione. Tuttavia, deve essere tenuto a mente che gli steroidi sessuali possono promuovere la crescita di alcuni tessuti e tumori ormono-dipendenti.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Lista degli eccipienti

Nucleo delle compresse

α-tocoferolo; lattosio monoidrato; amido di patate; povidone; silice colloidale anidra; acido stearico.

Rivestimento

ossido di ferro rosso (E172)*; ossido di ferro giallo (E172)**; ipromellosa; macrogol 400; talco; biossido di titanio (E171).

* solo nelle compresse con 0,100 mg desogestrel /0,030 mg etinilestradiolo

** solo nelle compresse con 0,050 mg desogestrel /0,035 mg etinilestradiolo;

6.2 Incompatibilità

Non applicabile.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare ad una temperatura non superiore ai 30°C.
Conservare nella sua confezione originale.

6.5 Natura e capacità del contenitore

Blister in PVC/Al, costituito da un foglio di alluminio con rivestimento termosaldato e da un film di PVC. Ciascun blister contiene 21 compresse ed è inserito in un sacchetto di alluminio, a sua volta inserito in un astuccio di cartone stampato insieme al foglio illustrativo (1, 3 o 6 sacchetti per astuccio).

6.6 Istruzioni per l'uso

Nessun requisito particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

8. NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

10. DATA DI REVISIONE (PARZIALE) DEL TESTO

1. DENOMINAZIONE DELLA SPECIALITÀ MEDICINALE

<Denominazione del prodotto>, compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

<Denominazione del prodotto> è un contraccettivo orale trifasico in cui:

- ciascuna compressa gialla contiene 0,050 mg di desogestrel e 0,035 mg di etinilestradiolo;
- ciascuna compressa rossa contiene 0,100 mg di desogestrel e 0,030 mg di etinilestradiolo;
- ciascuna compressa bianca contiene 0,150 mg di desogestrel e 0,030 mg di etinilestradiolo;
- le compresse verdi non contengono sostanze attive (compresse di placebo).

Per gli eccipienti vedere 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film.

Le compresse sono rotonde, biconvesse, del diametro di 5 mm, codificate VR4 (compresse gialle), VR2 (compresse rosse), TR5 (compresse bianche) o KH su 2 (compresse verdi) su una faccia e Organon e una stella sull'altra faccia.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Prevenzione del concepimento.

4.2 Posologia e modalità di somministrazione

Modalità di assunzione di *<Denominazione del prodotto>*

Le compresse devono essere prese seguendo l'ordine indicato sulla confezione, ogni giorno all'incirca alla stessa ora, se necessario con un po' di liquido; la posologia è di una compressa al giorno per 28 giorni consecutivi iniziando con le compresse gialle per 7 giorni, seguite da quelle rosse per 7 giorni, le bianche per 7 giorni ed infine le compresse verdi (inattive o compresse di placebo) per 7 giorni. Ciascuna confezione successiva deve essere iniziata immediatamente dopo l'ultima compressa di placebo. Nei giorni di assunzione del placebo si verifica di solito una emorragia da sospensione. Questa inizia in genere 2-3 giorni dopo l'ultima compressa attiva e può non essere terminata prima dell'inizio della confezione successiva.

Modalità di inizio del trattamento con *<Denominazione del prodotto>*

Nessun trattamento contraccettivo ormonale (nel mese precedente)

L'assunzione delle compresse deve iniziare il primo giorno del ciclo mestruale naturale (cioè il primo giorno della mestruazione). E' possibile iniziare anche tra il secondo e il quinto giorno del ciclo ma, in questo caso, durante il primo ciclo si raccomanda di impiegare anche un metodo di barriera nei primi sette giorni di assunzione delle compresse.

Passaggio da un altro contraccettivo orale di tipo combinato (COC)

La prima compressa di *<Denominazione del prodotto>* deve essere assunta preferibilmente il giorno dopo l'ultima compressa attiva del precedente COC o al più tardi il giorno dopo il consueto intervallo libero da pillola o il giorno dopo l'ultima compressa di placebo del precedente COC.

Passaggio da un contraccettivo a base di solo progestinico (minipillola, iniezione, impianto)

E' possibile cambiare in qualunque momento se si proviene dalla minipillola (da un impianto il giorno della rimozione, da un contraccettivo iniettabile il giorno in cui dovrebbe essere praticata la successiva iniezione), ma, in tutti i casi, si deve raccomandare di usare anche un metodo di barriera nei primi 7 giorni di assunzione delle compresse.

Dopo un aborto al primo trimestre

E' possibile iniziare immediatamente senza bisogno di ulteriori misure contraccettive.

Dopo un parto o un aborto al secondo trimestre

Per le donne che allattano si veda il paragrafo 4.6.

Dopo un parto o un aborto al secondo trimestre si deve raccomandare di iniziare il trattamento nel periodo tra il 21° e il 28° giorno dall'evento. Se si inizia più tardi, si deve suggerire anche l'impiego di un metodo di barriera nei primi 7 giorni di assunzione delle compresse. Tuttavia se si fossero già avuti nel frattempo rapporti sessuali, prima di iniziare effettivamente l'assunzione del COC si deve escludere una gravidanza o si deve attendere la comparsa della prima mestruazione.

Comportamento in caso di mancata assunzione delle compresse

Se il **ritardo nell'assunzione** di una qualunque compressa è **inferiore alle 12 ore**, la protezione contraccettiva non risulta ridotta. La compressa dimenticata deve essere presa non appena la donna si ricordi di farlo e le compresse successive secondo il ritmo consueto.

Se il **ritardo nell'assunzione** di una qualunque compressa è **superiore alle 12 ore**, la protezione contraccettiva può risultare ridotta; in questo caso il comportamento da seguire può essere guidato dalle due regole basilari di seguito indicate:

1. La mancata assunzione delle compresse attive non deve mai protrarsi oltre i 7 giorni.
2. Per ottenere una adeguata soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio è necessario assumere le compresse attive ininterrottamente per 7 giorni.

Di conseguenza nella pratica quotidiana possono essere dati i seguenti suggerimenti:

• **Prima settimana (compresse gialle)**

L'ultima compressa dimenticata deve essere presa non appena la donna si ricordi di farlo, anche se ciò comporta l'assunzione di due compresse contemporaneamente. Le altre compresse devono essere prese secondo il ritmo consueto. Inoltre, nei successivi 7 giorni deve essere impiegato un metodo di barriera, come ad esempio un profilattico. Se durante la settimana precedente si sono avuti rapporti sessuali, si deve prendere in considerazione la possibilità che si sia instaurata una gravidanza.

Maggiore è il numero di compresse dimenticate e più ravvicinato è l'intervallo con placebo, maggiore è il rischio di gravidanza.

• **Seconda settimana (compresse rosse)**

L'ultima compressa dimenticata deve essere presa non appena la donna si ricordi di farlo, anche se ciò comporta l'assunzione di due compresse contemporaneamente. Le altre compresse devono essere prese secondo il ritmo consueto. Non è necessario impiegare alcun metodo contraccettivo aggiuntivo, a condizione che nei 7 giorni precedenti la prima compressa dimenticata le compresse siano state assunte correttamente; tuttavia, in caso contrario o se le compresse dimenticate sono più di una, si deve raccomandare l'impiego di precauzioni aggiuntive per 7 giorni.

• **Terza settimana (compresse gialle)**

Considerata l'imminenza dell'intervallo con le compresse di placebo, il rischio di ridotta affidabilità contraccettiva è maggiore. Tuttavia, modificando lo schema di assunzione della pillola si può ancora prevenire la riduzione della protezione contraccettiva. Adottando una delle due seguenti opzioni non vi è pertanto necessità di usare metodi contraccettivi aggiuntivi purchè nei 7 giorni precedenti la prima compressa dimenticata tutte le compresse siano state prese correttamente. In caso contrario si deve raccomandare di seguire la prima delle due opzioni e di usare anche precauzioni aggiuntive nei successivi 7 giorni.

- 1 L'ultima compressa dimenticata deve essere presa non appena la donna si ricordi di farlo, anche se ciò comporta l'assunzione di due compresse contemporaneamente. Le altre compresse

devono essere prese secondo il ritmo consueto. La confezione successiva deve essere iniziata subito dopo aver terminato le compresse attive della precedente confezione, cioè senza prenderne le compresse di placebo. In questo caso è improbabile che si verifichi emorragia da sospensione prima dell'intervallo con le compresse di placebo della seconda confezione; tuttavia, durante l'assunzione delle compresse attive, possono presentarsi spotting o emorragia da rottura.

2 Si può anche raccomandare di sospendere l'assunzione delle compresse attive della confezione in corso. Si deve allora continuare immediatamente con le compresse di placebo. Il numero totale delle compresse dimenticate e delle compresse di placebo non deve mai essere superiore a 7. Proseguire poi con una nuova confezione.

● **Quarta settimana (compresse verdi)**

La protezione contraccettiva non è ridotta. Le altre compresse devono essere prese secondo il ritmo consueto.

Qualora siano state dimenticate compresse e, nel primo regolare intervallo con le compresse di placebo non si presenti emorragia da sospensione, bisogna considerare l'eventualità di una gravidanza in atto.

Raccomandazioni in caso di vomito

Se entro 3-4 ore dall'assunzione della compressa si verifica vomito, l'assorbimento può non essere completo. In questo caso si prendano in considerazione le raccomandazioni in caso di dimenticata assunzione delle compresse (vedi sopra). Se non si vuole modificare il consueto schema posologico, si deve prendere una o più compresse extra da una nuova confezione.

Modalità per posticipare una mestruazione

Posticipare una mestruazione non è una indicazione del prodotto. Tuttavia, se in casi eccezionali è necessario posticipare una mestruazione, si deve continuare l'assunzione delle compresse bianche di *<Denominazione del prodotto>* prendendole da un'altra confezione, senza osservare l'intervallo con le compresse di placebo. L'assunzione delle compresse bianche può essere prolungata per un massimo di 7 giorni. Durante questo periodo può manifestarsi emorragia da rottura o spotting. Dopo il consueto intervallo di 7 giorni con le compresse di placebo, si riprende regolarmente l'assunzione di *<Denominazione del prodotto>*.

Per modificare la mestruazione in modo che abbia inizio un giorno della settimana diverso da quello consueto, si può abbreviare la durata del successivo intervallo con le compresse di placebo di quanti giorni si desidera. Più breve sarà l'intervallo, maggiore il rischio che non si presenti emorragia da sospensione ma piuttosto emorragia da rottura e spotting durante l'assunzione delle compresse della seconda confezione (come quando si posticipa una mestruazione).

4.3 Controindicazioni

I contraccettivi orali di tipo combinato (COC) non devono essere usati in presenza di una qualunque delle condizioni sotto elencate. Qualora durante l'impiego del contraccettivo orale compaia per la prima volta una qualunque di queste condizioni, l'assunzione del COC deve essere immediatamente interrotta.

- Trombosi venosa in atto o pregressa (trombosi venosa profonda, embolia polmonare);
- Trombosi arteriosa, in atto o pregressa (infarto del miocardio, evento cerebrovascolare) o condizioni prodromiche (per esempio, attacco ischemico transitorio, angina pectoris);
- Predisposizione accertata per trombosi venosa o arteriosa come resistenza alla proteina C attivata (APC), carenza di antitrombina III, carenza di proteina C, carenza di proteina S, iperomocisteinanemia ed anticorpi antifosfolipidici.
- Diabete mellito con interessamento vascolare;
- La presenza di un grave o di più fattori di rischio di trombosi venosa o arteriosa può costituire una controindicazione all'uso (vedere il paragrafo "Avvertenze speciali e speciali precauzioni d'uso").

- Grave malattia epatica, in atto o pregressa, fino a quando i valori della funzionalità epatica non sono tornati alla norma.
- Tumori epatici, in atto o pregressi (benigni o maligni).
- Patologie maligne, accertate o sospette, degli organi genitali o delle mammelle, se ormono-dipendenti.
- Iperplasia endometriale
- Emorragia vaginale di natura non accertata.
- Gravidanza accertata o sospetta.
- Ipersensibilità nei confronti di uno qualunque dei componenti di *<Denominazione del prodotto>* o di uno qualunque dei suoi eccipienti.

4.4 Avvertenze speciali e speciali precauzioni d'uso

Avvertenze

Qualora sia presente uno qualunque dei fattori di rischio/condizioni di seguito indicati, i benefici dell'impiego del COC devono essere soppesati rispetto ai possibili rischi di ciascun caso individuale e discussi con la donna prima di decidere di iniziare il trattamento. In caso di aggravamento, esacerbazione o prima comparsa di una qualunque di queste condizioni o fattori di rischio, la donna deve contattare il proprio medico. Il medico deve decidere se l'assunzione deve essere interrotta.

1. *Disturbi circolatori*

- L'uso di un qualsiasi contraccettivo orale combinato comporta un aumento del rischio di tromboembolia venosa (VTE) rispetto al non uso. L'incidenza della VTE nelle donne che non fanno uso di contraccettivi orali è all'incirca 5-10 per 100.000 anni-donna. L'aumento di rischio di VTE è maggiore durante il primo anno di uso di un contraccettivo ormonale combinato. Questo aumento del rischio è minore del rischio di VTE durante la gravidanza che è stimato in 60 casi per 100.000 gravidanze. La VTE risulta fatale nel 1-2% dei casi.
- Vari studi epidemiologici hanno dimostrato che l'uso di contraccettivi orali combinati contenenti etinilestradiolo (generalmente in una dose di 30 µg) e il progestinico desogestrel ha un rischio maggiore di VTE rispetto all'uso di contraccettivi orali combinati contenenti meno di 50 µg di etinilestradiolo ed il progestinico levonorgestrel.
- Per contraccettivi contenenti 30 µg di etinilestradiolo combinato con desogestrel o gestodene rispetto ai contraccettivi contenenti meno di 50 µg di etinilestradiolo e levonorgestrel, il rischio relativo di VTE è stato stimato complessivamente fra 1,5 e 2,0. L'incidenza della VTE per il levonorgestrel contenente contraccettivi ormonali combinati con meno di 50 µg di etinilestradiolo è di circa 20 casi per 100.000 donne-anni d'uso. Per *<Denominazione del prodotto>* l'incidenza è di circa 30-40 casi per 100.000 donne-anni d'uso cioè altri 10-20 casi per 100.000 donne-anni d'uso. L'impatto del rischio relativo sul numero di casi ulteriori è maggiore durante il primo anno di utilizzo di un contraccettivo ormonale combinato quando il rischio di VTE è più alto con l'uso di tutti i contraccettivi orali combinati.
- Il rischio di tromboembolia venosa aumenta con:
 - aumento dell'età;
 - anamnesi familiare positiva (cioè tromboembolia venosa anche in un fratello o genitore in età relativamente giovane). Se vi è il sospetto di una predisposizione ereditaria, si deve suggerire alla donna di consultare lo specialista prima di decidere di usare qualunque contraccettivo ormonale;
 - obesità (indice di massa corporea superiore a 30 kg/m²);
 - immobilizzazione prolungata, importanti interventi chirurgici, qualunque operazione alle gambe o grave trauma. In queste circostanze è raccomandabile sospendere l'assunzione del COC (in caso di chirurgia elettiva almeno 4 settimane prima dell'intervento) e riprenderla non prima che siano trascorse 2 settimane dalla rimobilizzazione completa;
 - e probabilmente anche in caso di tromboflebite superficiale e vene varicose. Non vi è consenso sul possibile ruolo di queste condizioni nell'eziologia della tromboembolia venosa.

- L'uso di COC è stato generalmente associato ad un aumento del rischio di infarto acuto del miocardio (AMI) o ictus, rischio fortemente influenzato dalla presenza di altri fattori di rischio (per esempio fumo, pressione arteriosa elevata ed età) (vedi anche qui di seguito). Questi eventi si verificano di rado. Non è stato studiato in che modo *<Denominazione del prodotto>* modifichi il rischio di AMI.
- Il rischio di tromboembolia arteriosa aumenta con:
 - aumento dell'età;
 - fumo (il rischio aumenta ulteriormente con il quantitativo di sigarette fumate e con l'età, soprattutto in donne al di sopra dei 35 anni);
 - dislipoproteinemia;
 - obesità (indice di massa corporea superiore a 30 kg/m²);
 - ipertensione;
 - vizio valvolare cardiaco;
 - fibrillazione atriale;
 - anamnesi familiare positiva (cioè tromboembolia arteriosa anche in un fratello o genitore in età relativamente giovane). Se vi è il sospetto di una predisposizione ereditaria, si deve suggerire alla donna di consultare lo specialista prima di decidere di usare qualunque contraccettivo ormonale.
- Molto raramente, nelle donne che assumono un contraccettivo orale combinato è stata riportata trombosi a carico di altri distretti vascolari, ad esempio arteria o vena epatica, mesenterica, renale o retinica. Non vi è consenso sul fatto che la comparsa di questi eventi sia associata all'impiego di COC.
- Sintomi di trombosi venosa o arteriosa possono comprendere: dolore e/o gonfiore ad una gamba; improvviso forte dolore al petto, che si irradia o meno al braccio sinistro; improvvisa mancanza di respiro; tosse che inizia improvvisamente; mal di testa inusuale, forte, prolungato; improvvisa perdita parziale o completa della visione; diplopia; difficoltà di parola o afasia; vertigini; collasso con o senza crisi epilettica focale; debolezza o marcato intorpidimento che colpisca improvvisamente un lato o una parte del corpo; disturbi motori; addome acuto.
- Altre condizioni mediche che sono state associate ad eventi avversi di tipo circolatorio comprendono diabete mellito, lupus eritematoso sistemico, sindrome uremico-emolitica, malattia infiammatoria cronica dell'intestino (morbo di Crohn o colite ulcerosa) e anemia falciforme.
- Si deve tenere in considerazione l'aumentato rischio di tromboembolia durante il puerperio (per informazioni su "Uso durante la gravidanza e l'allattamento" vedere paragrafo 4.6).
- Un aumento della frequenza o della gravità dell'emicrania durante l'uso di un COC (che può essere prodromico di un evento cerebrovascolare) può essere motivo per interrompere immediatamente l'assunzione del COC.
- Fattori biochimici che possono essere indicativi di predisposizione ereditaria o acquisita a trombosi venosa o arteriosa comprendono resistenza alla Proteina C Attivata, iperomocisteinemia, deficit di antitrombina III, deficit di proteina C, deficit di proteina S, anticorpi antifosfolipidici (anticorpi anticardiolipina, lupus anticoagulante).
- Nel considerare il rapporto rischio/beneficio, il medico deve tenere presente che l'adeguato trattamento di una condizione clinica può ridurre il rischio associato di trombosi, e che il rischio associato a gravidanza è più elevato di quello associato all'impiego di COC.

2. *Tumori*

- In alcuni studi epidemiologici è stato riportato - nelle donne in trattamento a lungo termine con COC - un aumentato rischio di cancro della cervice; tuttavia continua a non esservi consenso su quanto questo risultato sia attribuibile ad effetti confondenti dovuti a comportamenti sessuali e ad altri fattori quali papilloma virus umano (HPV).
- Una meta-analisi di 54 studi epidemiologici ha evidenziato che le donne che usano attualmente COC hanno un rischio relativo (RR = 1.24) lievemente aumentato di avere diagnosticato un cancro della mammella e che l'eccesso di rischio scompare gradualmente nel corso dei 10 anni successivi all'interruzione del trattamento. Dal momento che nelle donne al di sotto dei 40 anni

il cancro mammario è evento raro, il numero di casi in più di cancro mammario diagnosticati nelle donne che assumono o hanno assunto di recente un contraccettivo orale combinato è basso rispetto al rischio di cancro mammario che si corre durante l'intera vita di una donna. Questi studi non forniscono alcuna prova di questo rapporto causale. Il rischio aumentato osservato può essere dovuto ad una più precoce diagnosi di cancro mammario nelle donne che assumono contraccettivi orali combinati, agli effetti biologici degli stessi o ad una combinazione di entrambi i fattori. Il cancro mammario diagnosticato nelle utilizzatrici di contraccettivo orale tende ad essere clinicamente meno avanzato rispetto a quello diagnosticato nelle donne che non hanno mai usato un contraccettivo orale.

- Nelle donne che assumono COC sono stati riportati raramente tumori epatici benigni e, ancor più raramente, tumori epatici maligni. In casi isolati, questi tumori hanno provocato emorragia intraddominale che ha messo la paziente in pericolo di vita. Se una donna che assume un COC dovesse presentare forte dolore nella parte alta dell'addome, ingrossamento epatico o segni indicativi di emorragia intraddominale, nel porre diagnosi deve essere presa in considerazione la possibilità che si tratti di un tumore epatico.

3. *Altre condizioni*

- Donne con ipertrigliceridemia o storia familiare di questa condizione possono presentare un aumentato rischio di pancreatite qualora assumano COC.
- Benché in molte donne che assumono COC sia stato riscontrato un lieve innalzamento della pressione sanguigna, un aumento clinicamente rilevante è evento raro. Non è stata stabilita una relazione tra impiego di COC ed ipertensione. Tuttavia, se durante l'uso di un COC si verifica ipertensione clinicamente significativa, per prudenza il medico deve far sospendere l'assunzione del contraccettivo orale combinato e trattare l'ipertensione. Se appropriato, l'impiego del COC può essere ripreso qualora con la terapia antipertensiva siano stati ottenuti valori normali di pressione sanguigna.
- Sia durante la gravidanza che durante l'assunzione di COC è stata riportata comparsa o aggravamento delle condizioni di seguito elencate; tuttavia non vi è prova conclusiva per quanto attiene la correlazione tra dette condizioni ed i COC: ittero e/o prurito da colestasi; formazione di calcoli biliari, porfiria, lupus eritematoso sistemico, sindrome uremico-emolitica, corea di Sydenham, herpes gestationis, perdita dell'udito da otosclerosi.
- Disturbi acuti o cronici della funzione epatica possono richiedere l'interruzione del trattamento con il COC finché i markers della funzionalità epatica non sono tornati alla norma. La ricomparsa di ittero colestatico già manifestatosi in gravidanza o durante precedente trattamento con steroidi sessuali richiede l'interruzione del COC.
- Benché i COC possono influenzare la resistenza periferica all'insulina e la tolleranza al glucosio, non vi è prova della necessità di un aggiustamento del regime terapeutico nelle pazienti diabetiche che usano contraccettivi orali combinati. Tuttavia durante l'assunzione del COC le pazienti diabetiche debbono essere attentamente seguite.
- Associati all'impiego di COC sono stati riportati morbo di Crohn e colite ulcerosa.
- Può comparire occasionalmente cloasma, soprattutto nelle donne con storia di cloasma gravidico. Durante l'assunzione di COC, le pazienti con tendenza al cloasma debbono evitare l'esposizione al sole o alle radiazioni ultraviolette.
- Tutte le suddette informazioni devono essere tenute in considerazione al momento della prescrizione di un COC. Nella scelta di un metodo contraccettivo tutte le suddette informazioni devono essere tenute in considerazione.

Esame/consulto medico

Prima di iniziare o di ricominciare la somministrazione di <*Denominazione del prodotto*> si deve raccogliere una completa anamnesi medica (anche familiare) e deve essere esclusa la presenza di una gravidanza in corso. Deve essere misurata la pressione sanguigna ed effettuato un esame fisico, secondo quanto indicato alle voci "Controindicazioni" (paragrafo 4.3) e "Avvertenze" (sezione 4.4). Bisogna inoltre istruire la donna a leggere attentamente il foglietto illustrativo e seguire le

raccomandazioni che le vengono date. La frequenza ed il tipo di ulteriori controlli periodici deve essere basata su linee guida prestabilite ed adattata individualmente.

Le donne debbono essere avvise che i contraccettivi orali non proteggono nei confronti dell'infezione da HIV (AIDS) né di altre malattie a trasmissione sessuale.

Riduzione dell'efficacia

L'efficacia dei COC può diminuire in caso si dimentichi di assumere compresse (sezione 4.2), in caso di vomito (sezione 4.2) o di assunzione contemporanea di altri medicinali (sezione 4.5).

Preparazioni a base di *Hypericum perforatum* non dovrebbero essere somministrate contemporaneamente a *<Denominazione del prodotto>* in quanto si potrebbe avere una riduzione delle concentrazioni nel plasma ed una perdita dell'efficacia clinica di *<Denominazione del prodotto>* (vedere sezione 4.5 Interazioni).

Diminuzione del controllo del ciclo

Durante l'assunzione di qualunque COC possono verificarsi sanguinamenti vaginali irregolari (spotting o emorragia da rottura), soprattutto nei primi mesi di trattamento. Pertanto, la valutazione di un qualunque sanguinamento vaginale irregolare ha significato solo dopo una fase di assestamento di circa 3 cicli di trattamento.

Se le emorragie irregolari persistono o si manifestano dopo cicli precedentemente regolari, si deve prendere in considerazione una eziologia non ormonale e, per escludere malignità o una gravidanza, debbono essere attuate misure diagnostiche adeguate, che possono comprendere un raschiamento.

In alcune donne può non presentarsi emorragia da sospensione durante l'intervallo con le compresse di placebo. Se il COC è stato assunto secondo quanto descritto al paragrafo 4.2 è improbabile che si sia instaurata una gravidanza. Tuttavia, se prima della mancata emorragia da sospensione il COC non è stato assunto correttamente o se le emorragie da sospensione non verificatesi sono due, prima di continuare a prendere il contraccettivo orale combinato si deve escludere una gravidanza.

4.5 Interazioni con altri medicamenti ed interazioni di altro genere

Interazioni

L'interazione con altri farmaci che determina un aumento della clearance degli ormoni sessuali può portare ad emorragia da rottura o ridurre l'efficacia del contraccettivo orale. Questo è stato accertato per idantoina, barbiturici, primidone, carbamazepina e rifampicina; vi è sospetto di interazione anche con oxcarbazepina, topiramato, felbamato, ritonavir e griseofulvina. Il meccanismo di questa interazione sembra sia basato sulla proprietà di questi farmaci di induzione degli enzimi epatici. L'induzione enzimatica massima si manifesta in genere solo dopo 2-3 settimane, ma può poi mantenersi per almeno 4 settimane dopo l'interruzione del trattamento farmacologico.

E' stato riportato insuccesso dell'efficacia del contraccettivo orale anche con antibiotici quali ampicilline e tetracicline. Il meccanismo di questo effetto non è stato chiarito.

Le donne sottoposte a trattamenti a breve termine con uno o più farmaci appartenenti ad una qualunque delle summenzionate classi debbono temporaneamente adottare, oltre al COC, un metodo di barriera, per tutta la durata di assunzione contemporanea del farmaco e nei 7 giorni successivi alla sospensione della terapia. Nel caso di trattamento con rifampicina, insieme al COC, deve essere usato un metodo di barriera per tutto il tempo di assunzione della rifampicina e nei 28 giorni successivi alla sospensione della terapia. Se la somministrazione del farmaco concomitante prosegue anche dopo la fine di una confezione di COC, la successiva confezione dello stesso dovrà essere iniziata senza osservare il consueto intervallo con le compresse di placebo.

In caso di trattamento a lungo termine con induttori degli enzimi epatici, viene raccomandato di aumentare la dose di steroidi contraccettivi. Se un dosaggio elevato di contraccettivo orale non è indicato o sembra insoddisfacente o inaffidabile, per esempio in caso di irregolarità del ciclo, si deve raccomandare l'impiego di un altro metodo contraccettivo.

Preparazioni a base di Hypericum perforatum non dovrebbero essere somministrate contemporaneamente a contraccettivi orali, in quanto si potrebbe avere una perdita dell'efficacia anticoncezionale. Sono state riportate gravidanze indesiderate e ripresa del ciclo mestruale. Ciò a seguito dell'induzione degli enzimi responsabili del metabolismo dei farmaci da parte delle preparazioni a base di Hypericum perforatum. L'effetto di induzione può persistere per almeno 2 settimane dopo l'interruzione del trattamento con prodotti a base di Hypericum perforatum.

Esami di laboratorio

L'impiego di steroidi contraccettivi può influenzare i risultati di alcuni esami di laboratorio tra i quali parametri biochimici della funzionalità epatica, tiroidea, corticosurrenalica e renale, livelli plasmatici delle proteine di trasporto, per esempio della globulina legante i corticosteroidi e delle frazioni lipido/lipoproteiche, parametri del metabolismo glucidico, della coagulazione e della fibrinolisi. Le variazioni rientrano, in genere, nel range dei valori normali di laboratorio.

4.6 Uso durante la gravidanza e l'allattamento

L'uso dei COC durante la gravidanza non è indicato. Molti studi epidemiologici non hanno rivelato alcun aumento del rischio di difetti alla nascita nei bambini nati da madri che avevano usato COC prima della gravidanza né alcun effetto teratogeno qualora, all'inizio della gravidanza, fosse stato inavvertitamente preso un COC.

L'allattamento al seno può essere influenzato dai COC, in quanto essi possono ridurre la quantità e modificare la composizione del latte materno. L'uso dei COC deve perciò essere sconsigliato fino al termine dell'allattamento. Piccole quantità di steroidi contraccettivi e/o dei loro metaboliti possono essere escrete nel latte ma non vi è prova che ciò danneggi la salute del bambino.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare e di usare macchinari

Non sono stati osservati effetti sulla capacità di guidare e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Effetti indesiderati gravi

Vi è un aumento del rischio di tromboembolismo venoso in tutte le donne che fanno uso di contraccettivi orali combinati. Vedere Sezione 4.4 per informazioni sui diversi rischi per i contraccettivi orali combinati e per altri effetti indesiderati gravi.

Altri possibili effetti indesiderati

Nelle donne che assumono COC sono stati riportati gli effetti indesiderati di seguito elencati:

Seno:	tensione, dolore, secrezione mammaria;
Sistema Nervoso Centrale:	cefalea; emicrania; modificazioni della libido; umore depresso;
Occhi:	intolleranza alle lenti a contatto;
Tratto gastrointestinale:	nausea; vomito;
Tratto urogenitale:	modificazioni della secrezione vaginale;
Cute:	disturbi cutanei di vario tipo (per esempio eritema nodoso, eritema multiforme, fotosensibilità, rash);
Altri	ritenzione di liquidi; modificazione del peso corporeo; reazioni di ipersensibilità.

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati effetti negativi gravi dovuti a sovradosaggio.

In questa circostanza possono presentarsi sintomi quali nausea, vomito e - nelle ragazze - lieve sanguinamento vaginale. Non vi sono antidoti ed un ulteriore eventuale trattamento deve essere sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Classificazione ATC: G03AB05

L'effetto contraccettivo dei COC si basa sull'interazione di vari fattori, i più importanti dei quali sono l'inibizione dell'ovulazione e i cambiamenti che si verificano a livello delle secrezioni cervicali. Oltre all'azione protettiva nei confronti delle gravidanze, i COC presentano diverse proprietà positive le quali, accanto a quelle negative (vedere le Avvertenze e gli Effetti indesiderati), possono essere utili nel decidere il metodo di controllo delle nascite da adottare. Il ciclo mestruale è più regolare, la mestruazione è spesso meno dolorosa e le perdite ematiche meno abbondanti. Quest'ultima situazione può determinare una diminuzione dell'incidenza di sideropenia. Inoltre, con i COC a più alti dosaggi (50 µg di etinilestradiolo) ci sono evidenze di una riduzione del rischio di tumori fibrocistici della mammella, cisti ovariche, malattia infiammatoria pelvica, gravidanza ectopica, cancro endometriale e ovarico. Rimane da confermare se ciò si applichi anche ai COC a più bassi dosaggi.

Studi clinici hanno dimostrato che <Denominazione del prodotto> riduce in modo significativo i parametri androgenici 3- α androstenediolo-glucuronide, androstendione, DHEA-S e testosterone libero.

Proprietà farmacocinetiche

Desogestrel

Assorbimento

Dopo somministrazione orale, il desogestrel viene rapidamente e completamente assorbito e convertito in etonogestrel. Il picco dei livelli plasmatici, approssimativamente di circa 1,5 ng/ml (prima settimana) e 5 ng/ml (terza settimana), viene raggiunto in circa 1,5 ore. La biodisponibilità è del 62-81%.

Distribuzione

L'etonogestrel è legato all'albumina sierica e alla globulina legante gli ormoni sessuali (SHBG). Solo il 2-4% delle concentrazioni sieriche totali del farmaco è presente come steroide libero, il 40-70% è legato specificamente all'SHBG. L'aumento di SHBG indotto dall'etinilestradiolo influenza la distribuzione rispetto alle proteine plasmatiche, causando un aumento della frazione legata all'SHBG ed una diminuzione della frazione legata all'albumina. Il volume di distribuzione apparente del desogestrel è di 1,5 l/Kg.

Metabolismo

L'etonogestrel è completamente metabolizzato attraverso le conosciute vie del metabolismo degli steroidi. L'entità della clearance metabolica plasmatica è di circa 2 ml/min/Kg. Non è stata trovata interazione con l'etinilestradiolo somministrato in concomitanza.

Eliminazione

I livelli sierici di etonogestrel diminuiscono in modo bifasico. La fase di eliminazione terminale è caratterizzata da una emivita di circa 30 ore. Il desogestrel ed i suoi metaboliti sono escreti in un rapporto urina:bile di circa 6:4.

Condizioni di equilibrio

La farmacocinetica dell'etonogestrel è influenzata dai livelli dell'SHBG, che vengono triplicati dall'etinilestradiolo. Dopo somministrazione giornaliera, i livelli sierici del farmaco aumentano di circa 2-3 volte, raggiungendo le condizioni di equilibrio durante la seconda metà del ciclo di trattamento.

Etinilestradiolo

Assorbimento

Dopo somministrazione orale, l'etinilestradiolo viene rapidamente e completamente assorbito. Il picco dei livelli plasmatici, pari a circa 80 pg/ml, viene raggiunto in 1-2 ore. La biodisponibilità assoluta, dopo coniugazione presistemica e metabolismo di primo passaggio, è all'incirca del 60%.

Distribuzione

L'etinilestradiolo è largamente, ma non specificamente, legato all'albumina sierica (approssimativamente per il 98,5%) e induce un aumento nelle concentrazioni plasmatiche dell'SHBG. È stato determinato un volume di distribuzione apparente di circa 5 l/Kg.

Metabolismo

L'etinilestradiolo è soggetto a coniugazione presistemica a livello sia della mucosa dell'intestino tenue sia del fegato. La principale via metabolica dell'etinilestradiolo è l'idrossilazione aromatica ma si forma anche una ampia varietà di metaboliti idrossilati e metilati, presenti come metaboliti liberi e coniugati con glucuronidi e solfati. L'entità della clearance metabolica è pari a circa 5 ml/min/Kg.

Eliminazione

I livelli plasmatici dell'etinilestradiolo diminuiscono in modo bifasico. La fase di eliminazione terminale è caratterizzata da una emivita di circa 24 ore. Il farmaco immodificato non viene escreto, i metaboliti dell'etinilestradiolo sono escreti in un rapporto urina:bile pari a 4:6. L'emivita dell'escrezione dei metaboliti è di circa 1 giorno.

Condizioni di equilibrio

Le concentrazioni delle condizioni di equilibrio vengono raggiunte dopo 3-4 giorni, quando i livelli plasmatici del farmaco sono più elevati del 30-40% rispetto alla singola assunzione.

5.3 Dati di sicurezza preclinica

I dati provenienti da studi preclinici non hanno rivelato particolari pericoli per la donna se i COC vengono utilizzati in modo corretto. Ciò si basa su studi convenzionali a dosi ripetute sulla tossicità, genotossicità, potenziale cancerogeno e tossicità per la riproduzione. Tuttavia, deve essere tenuto a mente che gli steroidi sessuali possono promuovere la crescita di alcuni tessuti e tumori ormono-dipendenti.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Lista degli eccipienti

Nucleo delle compresse attive

α-tocoferolo; lattosio monoidrato; amido di patate; povidone; silice colloidale anidra; acido stearico.

Nucleo delle compresse di placebo

lattosio monoidrato; magnesio stearato; amido di mais.

Rivestimento:

ossido di ferro rosso (E172)*; ossido di ferro giallo (E172)**; ipromellosa; indigotina lacca (E132)***; macrogol 400; talco; biossido di titanio (E171).

- * solo nelle compresse con 0,100 mg desogestrel /0,030 mg etinilestradiolo
- ** solo nelle compresse con 0,050 mg desogestrel /0,035 mg etinilestradiolo;
- *** solo nelle compresse di placebo.

6.2 Incompatibilità

Non applicabile.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare ad una temperatura non superiore ai 30°C.

Conservare nella sua confezione originale.

6.5 Natura e capacità del contenitore

Blister in PVC/Al, costituito da un foglio di alluminio con rivestimento termosaldato e da un film di PVC. Ciascun blister contiene 28 compresse ed è inserito in un sacchetto di alluminio, a sua volta inserito in un astuccio di cartone stampato insieme al foglio illustrativo (1, 3 o 6 sacchetti per astuccio).

6.6 Istruzioni per l'uso

Nessun requisito particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

8. NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

10. DATA DI REVISIONE (PARZIALE) DEL TESTO