

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DELLA SPECIALITÀ

BELARA compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALI-QUANTITATIVA

Una compressa rivestita con film contiene etinilestradiolo 0,030 mg e clormadinone acetato 2 mg.

1/17

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DELLA SPECIALITÀ

BELARA compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALI-QUANTITATIVA

Una compressa rivestita con film contiene etinilestradiolo 0,030 mg e clormadinone acetato 2 mg.

Eccipienti con effetti noti: lattosio monoidrato 69,5 mg.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Comprese rivestite con film.

Comprese rivestite con film rotonde, leggermente rosate.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Contracezione ormonale.

La decisione di prescrivere Belara deve prendere in considerazione i fattori di rischio attuali della singola donna, in particolare quelli relativi alle tromboembolie venose (TEV) e il confronto tra il rischio di TEV associato a Belara e quello associato ad altri Contraccettivi Ormonali Combinati (COC) (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Ciascuna compressa deve essere assunta ogni giorno alla stessa ora (preferibilmente alla sera) per 21 giorni consecutivi. La somministrazione deve essere sospesa per i successivi 7 giorni; una emorragia simil mestruale dovrebbe iniziare da due a quattro giorni dopo l'assunzione dell'ultima compressa. La somministrazione deve riprendere dopo i 7 giorni di sospensione, utilizzando un nuovo blister di BELARA, sia che l'emorragia sia terminata o continui ancora.

Le compresse devono essere tolte dal blister e deglutite intere, se necessario con poca acqua, scegliendo quella contrassegnata dal corrispondente giorno della settimana. Le compresse vanno assunte giornalmente secondo la direzione della freccia.

Eccipienti con effetti noti: lattosio monoidrato 69,5 mg.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film.

Compresse rivestite con film rotonde, leggermente rosate.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Contracezione ormonale.

La decisione di prescrivere Belara deve prendere in considerazione i fattori di rischio attuali della singola donna, in particolare quelli relativi alle tromboembolie venose (TEV) e il confronto tra il rischio di TEV associato a Belara e quello associato ad altri Contraccettivi Ormonali Combinati (COC) (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Ciascuna compressa deve essere assunta ogni giorno alla stessa ora (preferibilmente alla sera) per 21 giorni consecutivi. La somministrazione deve essere sospesa per i successivi 7 giorni; una emorragia simil mestruale dovrebbe iniziare da due a quattro giorni dopo l'assunzione dell'ultima compressa. La somministrazione deve riprendere dopo i 7 giorni di sospensione, utilizzando un nuovo blister di BELARA, sia che l'emorragia sia terminata o continui ancora.

Modo di somministrazione

Le compresse devono essere tolte dal blister e deglutite intere, se necessario con poca acqua, scegliendo quella contrassegnata dal corrispondente giorno della settimana. Le compresse vanno assunte giornalmente secondo la direzione della freccia.

Inizio della terapia

Quando non sia stato assunto un altro contraccettivo ormonale (durante l'ultimo ciclo mestruale).

La prima compressa deve essere assunta il primo giorno del ciclo naturale della donna, ovvero il primo giorno di sanguinamento della mestruazione successiva. Se la prima compressa è assunta il primo giorno della mestruazione, l'efficacia della contraccezione inizia a partire dal primo giorno di terapia e continua anche durante i 7 giorni di sospensione.

La prima compressa può anche essere assunta dal 2° al 5° giorno del periodo mestruale sia che l'emorragia sia terminata o no. In questo caso occorrerà prendere ulteriori misure contraccettive per i primi 7 giorni di somministrazione.

Se le mestruazioni sono iniziate da più di 5 giorni, occorre attendere il successivo periodo mestruale per iniziare la terapia con BELARA.

Passaggio a BELARA da un altro contraccettivo ormonale.

Passaggio da un altro contraccettivo ormonale combinato

La compressa di BELARA deve essere assunta il giorno successivo all'intervallo dovuto alla sospensione o all'assunzione del placebo del precedente contraccettivo ormonale combinato.

Passaggio da un contraccettivo solo progestinico (mini pillola): la prima compressa di BELARA deve essere assunta il giorno dopo la sospensione del contraccettivo progestinico. Nei primi sette giorni devono essere utilizzate altre misure contraccettive.

Passaggio da un contraccettivo ormonale iniettabile o ad impianto: si può iniziare con BELARA il giorno della rimozione dell'impianto od il giorno in cui era prevista l'iniezione successiva. Devono essere prese ulteriori misure contraccettive per i primi 7 giorni.

Dopo un raschiamento o un aborto nel primo trimestre

Dopo raschiamento o aborto nel primo trimestre la somministrazione di BELARA può essere iniziata subito. In questo caso non è necessaria alcuna altra misura contraccettiva.

Dopo il parto o dopo raschiamento o aborto nel secondo trimestre

Dopo il parto, la somministrazione a madri che non allattano può essere iniziata dopo 21-28 giorni dal parto; in questo caso non è necessaria alcuna altra misura contraccettiva.

Se la somministrazione inizia dopo oltre 28 giorni dal parto, sono necessarie ulteriori misure contraccettive per i primi 7 giorni di trattamento con BELARA. Se la paziente ha avuto nel frattempo un rapporto, occorre escludere una possibile gravidanza prima di iniziare la terapia o attendere il successivo periodo mestruale.

Allattamento (vedere paragrafo 4.6)

BELARA non deve essere assunto dalle donne che allattano.

Dopo l'interruzione di BELARA

Dopo aver interrotto la terapia con BELARA, il primo ciclo mestruale potrebbe ritardare di circa 1 settimana.

Assunzione non corretta

Se si è dimenticato di assumere una compressa, ma la si assume comunque **entro 12 ore**, non sono necessarie ulteriori misure contraccettive.

Le successive compresse vanno assunte come di norma.

Se **sono passate più di 12 ore** dalla dimenticanza, l'effetto contraccettivo può essere ridotto. La gestione delle compresse dimenticate deve essere guidata dalle due seguenti regole di base:

1. L'assunzione delle compresse non deve essere interrotta per più di 7 giorni
2. Occorrono 7 giorni di assunzione ininterrotta per ottenere l'adeguata soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio.

L'ultima compressa dimenticata deve essere assunta immediatamente, anche se ciò significa prendere due compresse contemporaneamente. Le compresse successive devono essere assunte all'ora usuale. Inoltre devono essere prese ulteriori misure contraccettive meccaniche, ad esempio i preservativi, per i successivi 7 giorni. Se le compresse sono state dimenticate durante la prima settimana del ciclo e la paziente ha avuto un rapporto nei 7 giorni precedenti la dimenticanza delle compresse (inclusa la sospensione) deve essere presa in considerazione la possibilità di una gravidanza. Più sono le compresse dimenticate e più vicine sono alla sospensione, più elevato è il rischio di una gravidanza.

Se la confezione in uso contiene meno di 7 compresse, la confezione successiva di BELARA deve essere iniziata subito dopo aver terminato la precedente, cioè senza interruzione alcuna tra le confezioni. Il normale flusso mestruale probabilmente non si verificherà se non al termine della seconda confezione. Comunque, una emorragia intermestruale o uno "spotting" potrebbe verificarsi durante l'assunzione delle compresse. Se il flusso manca al termine dell'assunzione della seconda confezione deve essere eseguito un test di gravidanza.

Istruzioni in caso di vomito o diarrea

Se il vomito si verifica entro 4 ore dopo l'assunzione della compressa o se compare grave diarrea, l'assorbimento può essere incompleto e non è assicurata un'adeguata contraccezione. In tal caso devono essere seguite le istruzioni sopra indicate nel paragrafo "Assunzione non corretta".

L'assunzione di BELARA deve essere continuata.

Come ritardare un flusso mestruale

Per ritardare un ciclo mestruale la donna deve continuare con un'altra confezione di BELARA senza sospensione. Si può prolungare l'assunzione per il tempo desiderato fino al termine della seconda confezione. Durante questo prolungamento può verificarsi sanguinamento intermestruale o spotting. L'assunzione regolare di BELARA deve essere ripresa dopo la consueta sospensione di 7 giorni.

Per spostare il ciclo mestruale ad un altro giorno della settimana rispetto a quello abituale, si può consigliare alla paziente di abbreviare la sospensione per il numero di giorni desiderato. Più breve è la sospensione, più elevato è il rischio che non si verifichi il flusso mestruale e che si manifesti sanguinamento intermestruale o spotting durante l'assunzione della confezione successiva (come quando si ritarda il ciclo).

4.3 Controindicazioni

I contraccettivi ormonali combinati (COC) non devono essere usati nelle seguenti condizioni. Inoltre l'uso di BELARA deve essere interrotto immediatamente in caso sopraggiunga una di queste situazioni:

- Diabete mellito non controllato
- Ipertensione non controllata o aumento significativo della pressione arteriosa (valori costantemente superiori a 140/90 mm Hg)
- Presenza o rischio di tromboembolia venosa (TEV)
 - Tromboembolia venosa – TEV in corso (con assunzione di anticoagulanti) o pregressa (ad es. trombosi venosa profonda [TVP] o embolia polmonare [EP])
 - Predisposizione ereditaria o acquisita nota alla tromboembolia venosa, come resistenza alla proteina C attivata (incluso fattore V di Leiden), carenza di antitrombina III, carenza di proteina C, carenza di proteina S
 - Intervento chirurgico maggiore con immobilizzazione prolungata (vedere paragrafo 4.4)
 - Rischio elevato di tromboembolia venosa dovuto alla presenza di più fattori di rischio (vedere paragrafo 4.4)
- Presenza o rischio di tromboembolia arteriosa (TEA)
 - Tromboembolia arteriosa – tromboembolia arteriosa in corso o pregressa (ad es. infarto miocardico) o condizioni prodromiche (ad es. angina pectoris)
 - Malattia cerebrovascolare – ictus in corso o pregresso o condizioni prodromiche (ad es. attacco ischemico transitorio (*transient ischaemic attack*, TIA))
 - Predisposizione ereditaria o acquisita nota alla tromboembolia arteriosa, come iperomocisteinemia e anticorpi antifosfolipidi (anticorpi anticardiopina, lupus anticoagulante)
 - Precedenti di emicrania con sintomi neurologici focali
 - Rischio elevato di tromboembolia arteriosa dovuto alla presenza di più fattori di rischio (vedere paragrafo 4.4) o alla presenza di un fattore di rischio grave come:
 - diabete mellito con sintomi vascolari
 - ipertensione grave
 - dislipoproteinemia grave.
- Epatite, ittero, alterata funzionalità epatica fino a quando i valori di funzionalità epatica sono tornati normali

- Prurito generalizzato, colestasi, specialmente durante una precedente gravidanza o terapia estrogenica
- Sindrome di Dubin-Johnson, sindrome di Rotor, disturbi del flusso biliare
- Anamnesi di tumore epatico pregresso o in atto
- Dolore epigastrico grave, ingrossamento del fegato o sintomi di emorragia intraddominale (vedere paragrafo 4.8)
- Inizio o ricaduta di porfiria (tutte e 3 le forme, in particolare la porfiria acquisita)
- Presenza o anamnesi di tumori maligni ormono-sensibili per es. della mammella o dell'utero
- Gravi alterazioni del metabolismo lipidico
- Pancreatite o anamnesi di pancreatite se associata con ipertrigliceridemia grave
- Comparsa di emicrania o di attacchi più frequenti di cefalea di inusuale intensità
- Disturbi sensoriali ad insorgenza acuta, es. disturbi della vista o dell'udito
- Disturbi motori (in particolare paresi)
- Aumento di frequenza di crisi epilettiche
- Depressione di grado severo
- Otosclerosi aggravatasi durante precedenti gravidanze
- Amenorrea da causa non accertata
- Iperplasia endometriale
- Sanguinamento genitale da causa non accertata
- Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1

La presenza di un fattore di rischio grave o di fattori di rischio multipli per trombosi venosa o arteriosa possono costituire controindicazione (vedere paragrafo 4.4).

L'uso concomitante di Belara e medicinali contenenti i principi attivi ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir è controindicato (vedere paragrafo 4.4 e paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego

Avvertenze

Il fumo aumenta il rischio di gravi effetti collaterali cardiovascolari se associato all'impiego dei contraccettivi ormonali combinati (COC). Il rischio aumenta con l'età e con il numero di sigarette ed è molto pronunciato nelle donne oltre i 35 anni di età. Le pazienti fumatrici oltre i 35 anni di età devono adottare altri metodi contraccettivi.

La somministrazione di COC comporta un rischio aumentato di varie malattie gravi, quali infarto miocardico, tromboembolia, ictus o tumori epatici.

Altri fattori di rischio come l'ipertensione, l'iperlipidemia, l'obesità e il diabete aumentano distintamente il rischio di morbilità e di mortalità.

Nel caso in cui fosse presente una delle condizioni o uno dei fattori di rischio menzionati sotto, l'idoneità di BELARA deve essere discussa con la donna.

In caso di peggioramento o di prima comparsa di uno qualsiasi di questi fattori di rischio o di queste condizioni, la donna deve rivolgersi al proprio medico per determinare se l'uso di BELARA debba essere interrotto.

Tromboembolia e altri disturbi vascolari

I risultati di studi epidemiologici indicano una correlazione fra l'uso dei contraccettivi ormonali e l'aumento del rischio di trombosi e tromboembolia venosa e arteriosa come infarto del miocardio, ictus cerebrale, trombosi venosa profonda ed embolia polmonare. Questi eventi sono rari. Molto raramente in donne che usano COC sono stati riportati casi di trombosi in altri vasi sanguigni, ad esempio vene e arterie epatiche, mesenteriche, renali o retiniche.

Rischio di tromboembolia venosa (TEV)

L'uso di qualsiasi contraccettivo ormonale combinato (COC) determina un aumento del rischio di tromboembolia venosa (TEV) rispetto al non uso. I prodotti che contengono levonorgestrel, norgestimato o noretisterone sono associati a un rischio inferiore di TEV. Non è ancora noto in che modo il rischio associato a BELARA si confronti con questi prodotti a minor rischio. La decisione di usare un prodotto diverso da quelli associati a un rischio di TEV più basso deve essere presa solo dopo aver discusso con la donna per assicurarsi che essa comprenda il rischio di TEV associato ai COC, il modo in cui i suoi attuali fattori di rischio influenzano tale rischio e il fatto che il rischio che sviluppi una TEV è massimo nel primo anno di utilizzo. Vi sono anche alcune evidenze che il rischio aumenti quando l'assunzione di un COC viene ripresa dopo una pausa di 4 o più settimane.

Circa 2 donne su 10.000 che non usano un COC e che non sono in gravidanza svilupperanno una TEV in un periodo di un anno. In una singola donna, però, il rischio può essere molto superiore, a seconda dei suoi fattori di rischio sottostanti (vedere oltre).

Gli studi epidemiologici su donne che usano contraccettivi ormonali combinati a basse dosi (<50 µg di etinilestradiolo) hanno riscontrato che su 10.000 donne, tra 6 e 12 svilupperanno una TEV in un anno.

Su 10.000 donne che usano un COC contenente levonorgestrel, circa 6¹ svilupperanno una TEV in un anno.

Non è ancora noto come il rischio associato a COC contenenti clormadinone si confronti con il rischio associato a COC contenenti levonorgestrel.

Il numero di TEV all'anno con i COC a basse dosi è inferiore al numero previsto nelle donne in gravidanza o nel periodo post-parto.

La TEV può essere fatale nell'1- 2% dei casi.

Fattori di rischio di TEV

Il rischio di complicanze tromboemboliche venose nelle donne che usano COC può aumentare sostanzialmente se sono presenti fattori di rischio aggiuntivi, specialmente se tali fattori di rischio sono più di uno (vedere la tabella).

BELARA è controindicato se una donna presenta diversi fattori di rischio che aumentano il suo rischio di trombosi venosa (vedere paragrafo 4.3). Se una donna presenta più di un fattore di rischio, è possibile che l'aumento del rischio sia maggiore della somma dei singoli fattori; in questo caso deve essere considerato il suo rischio totale di TEV. Se si ritiene che il rapporto rischi-benefici sia negativo, non si deve prescrivere un COC (vedere paragrafo 4.3).

Tabella: Fattori di rischio di TEV

Fattore di rischio	Commento
Obesità (indice di massa corporea (IMC) superiore a 30 kg/m ²)	Il rischio aumenta considerevolmente all'aumentare dell'IMC. Particolarmente importante da considerare se sono presenti anche altri fattori di rischio.
Immobilizzazione prolungata, interventi chirurgici maggiori, interventi chirurgici di qualsiasi tipo a gambe e pelvi, interventi neurochirurgici o trauma maggiore.	In queste situazioni è consigliabile interrompere l'uso del cerotto/della pillola/dell'anello (in caso di interventi elettivi almeno quattro settimane prima) e non riavviarlo fino a due settimane dopo la ripresa completa della mobilità. Per evitare gravidanze indesiderate si deve utilizzare un altro metodo contraccettivo. Se BELARA non è stato interrotto prima, deve essere preso in considerazione un trattamento antitrombotico.
Nota: l'immobilizzazione temporanea, inclusi i viaggi in aereo di durata >4 ore, può anche	

¹ Valore mediano dell'intervallo 5-7 per 10.000 donne/anno, basato su un rischio relativo di circa 2,3-3,6 dei COC contenenti levonorgestrel rispetto al non uso

essere un fattore di rischio di TEV, specialmente in donne con altri fattori di rischio	
Anamnesi familiare positiva (tromboembolia venosa in un fratello o un genitore, specialmente in età relativamente giovane, cioè prima dei 50 anni).	Se si sospetta una predisposizione ereditaria, la donna deve essere inviata a uno specialista per un parere prima di decidere l'assunzione di qualsiasi COC.
Altre condizioni mediche associate a TEV	Cancro, lupus eritematoso sistemico, sindrome emolitica uremica, malattie intestinali infiammatorie croniche (malattia di Crohn o colite ulcerosa) e anemia falciforme.
Età avanzata	In particolare al di sopra dei 35 anni

Non vi è accordo sul possibile ruolo delle vene varicose e della tromboflebite superficiale nell'esordio e nella progressione della trombosi venosa.

Il maggior rischio di tromboembolia in gravidanza, in particolare nel periodo di 6 settimane del puerperio, deve essere preso in considerazione (per informazioni su "Gravidanza e allattamento" vedere paragrafo 4.6).

Sintomi di TEV (trombosi venosa profonda ed embolia polmonare)

Nel caso si presentassero sintomi di questo tipo, le donne devono rivolgersi immediatamente a un medico e informarlo che stanno assumendo un COC.

I sintomi di trombosi venosa profonda (TVP) possono includere:

- gonfiore unilaterale della gamba e/o del piede o lungo una vena della gamba;
- dolore o sensibilità alla gamba che può essere avvertito solo in piedi o camminando;
- maggiore sensazione di calore nella gamba colpita; pelle della gamba arrossata o con colorazione anomala.

I sintomi di embolia polmonare (EP) possono includere:

- comparsa improvvisa e inspiegata di mancanza di respiro e di respirazione accelerata;
- tosse improvvisa che può essere associata a emottisi;
- dolore acuto al torace;
- stordimento grave o capogiri;
- battito cardiaco accelerato o irregolare.

Alcuni di questi sintomi (come "mancanza di respiro" e "tosse") sono aspecifici e possono essere interpretati erroneamente come eventi più comuni o meno gravi (ad es. infezioni delle vie respiratorie). Altri segni di occlusione vascolare possono includere: dolore improvviso, gonfiore o colorazione blu pallida di un'estremità.

Se l'occlusione ha luogo nell'occhio i sintomi possono variare da offuscamento indolore della vista fino a perdita della vista. Talvolta la perdita della vista avviene quasi immediatamente.

Rischio di tromboembolia arteriosa (TEA)

Studi epidemiologici hanno associato l'uso dei COC a un aumento del rischio di tromboembolie arteriose (infarto miocardico) o di incidenti cerebrovascolari (ad es. attacco ischemico transitorio, ictus). Gli eventi tromboembolici arteriosi possono essere fatali.

Fattori di rischio di TEA

Il rischio di complicanze tromboemboliche arteriose o di un incidente cerebrovascolare nelle donne che utilizzano COC aumenta in presenza di fattori di rischio (vedere la tabella). BELARA è controindicato se una donna presenta un fattore di rischio grave o più fattori di rischio di TEA che aumentano il suo rischio di trombosi arteriosa (vedere paragrafo 4.3). Se una donna presenta più di un fattore di rischio, è possibile che l'aumento del rischio sia maggiore della somma dei singoli fattori; in questo caso deve essere considerato il suo rischio totale. Se si ritiene che il rapporto rischi-benefici sia negativo, non si deve prescrivere un COC (vedere paragrafo 4.3).

Tabella: Fattori di rischio di TEA

Fattore di rischio	Commento
Età avanzata	In particolare al di sopra dei 35 anni
Fumo	Alle donne deve essere consigliato di non fumare se desiderano usare un COC. Alle donne di età superiore a 35 anni che continuano a fumare deve essere vivamente consigliato l'uso di un metodo contraccettivo diverso.
Iperensione	
Obesità (indice di massa corporea (IMC) superiore a 30 kg/m ²)	Il rischio aumenta considerevolmente all'aumentare dell'IMC. Particolarmente importante nelle donne con altri fattori di rischio.
Anamnesi familiare positiva (tromboembolia arteriosa in un fratello o un genitore, specialmente in età relativamente giovane, cioè prima dei 50 anni).	Se si sospetta una predisposizione ereditaria, la donna deve essere inviata a uno specialista per un parere prima di decidere l'assunzione di qualsiasi COC.
Emicrania	Un aumento della frequenza o della gravità dell'emicrania durante l'uso di COC (che può essere prodromico di un evento cerebrovascolare) può rappresentare un motivo di interruzione immediata.
Altre condizioni mediche associate ad eventi vascolari avversi	Diabete mellito, iperomocisteinemia, valvulopatia e fibrillazione atriale, dislipoproteinemia e lupus eritematoso sistemico.

Sintomi di TEA

Nel caso si presentassero sintomi di questo tipo, le donne devono rivolgersi immediatamente a un operatore sanitario e informarlo che stanno assumendo un COC.

I sintomi di incidente cerebrovascolare possono includere:

- intorpidimento o debolezza improvvisa del viso, di un braccio o di una gamba, soprattutto su un lato del corpo;
- improvvisa difficoltà a camminare, capogiri, perdita dell'equilibrio o della coordinazione;
- improvvisa confusione, difficoltà di elocuzione o di comprensione;
- improvvisa difficoltà a vedere con uno o con entrambi gli occhi;
- improvvisa emicrania, grave o prolungata, senza causa nota;
- perdita di conoscenza o svenimento con o senza convulsioni.

Sintomi temporanei suggeriscono che si tratti di un attacco ischemico transitorio (TIA).

I sintomi di infarto miocardico (IM) possono includere:

- dolore, fastidio, pressione, pesantezza, sensazione di schiacciamento o di pienezza al torace, a un braccio o sotto lo sterno;
- fastidio che si irradia a schiena, mascella, gola, braccia, stomaco;
- sensazione di pienezza, indigestione o soffocamento;
- sudorazione, nausea, vomito o capogiri;
- estrema debolezza, ansia o mancanza di respiro;
- battiti cardiaci accelerati o irregolari.

Le donne che assumono COC devono essere informate che devono consultare il loro medico nell'evenienza di possibili sintomi di trombosi. BELARA deve essere sospeso in caso di sospetto o di conferma di trombosi.

Tumori

Studi epidemiologici hanno evidenziato un aumento del rischio di tumore della cervice in relazione all'uso prolungato di contraccettivi ormonali in pazienti con infezioni da papilloma virus umano, ma è

discusso il ruolo di altri fattori in tale evenienza, (ad es. differenze nel numero di partners o l'uso di contraccettivi meccanici) (vedere anche "Controlli medici").

Una metanalisi di 54 studi epidemiologici ha evidenziato che, con l'uso di contraccettivi ormonali, esiste un lieve incremento del rischio di tumore mammario (RR= 1.24). Questo rischio torna gradualmente ai livelli di rischio correlato all'età entro 10 anni dopo la sospensione del trattamento. Poiché il rischio di tumore mammario è raro nelle donne al di sotto dei 40 anni, il numero in eccesso di diagnosi di tumore mammario nelle donne che hanno utilizzato recentemente o che utilizzano COC è piccolo rispetto al rischio generale di tumore mammario.

In rari casi, nelle pazienti che assumono contraccettivi ormonali, sono stati riscontrati tumori epatici benigni, in casi ancora più rari, tumori maligni. In casi isolati questi tumori hanno causato gravi emorragie intra-addominali. In caso di intenso dolore addominale che non regredisce spontaneamente, di epatomegalia o di segni di emorragia intra-addominale la possibilità di tumore epatico deve essere presa in considerazione e BELARA deve essere sospeso.

Altre condizioni

L'umore depresso e la depressione sono effetti indesiderati ben noti dell'uso di contraccettivi ormonali (vedere paragrafo 4.8). La depressione può essere grave ed è un fattore di rischio ben noto per il comportamento suicidario e il suicidio. Alle donne va consigliato di contattare il medico in caso di cambiamenti d'umore e sintomi depressivi, anche se insorti poco dopo l'inizio del trattamento.

Sono stati osservati modesti aumenti della pressione arteriosa in molte pazienti che assumono contraccettivi ormonali ma gli incrementi clinicamente significativi sono rari. La correlazione fra uso di contraccettivi ormonali ed ipertensione clinicamente manifesta non è stata finora confermata. Se in corso di trattamento con BELARA l'incremento della pressione arteriosa fosse clinicamente rilevante, il medico dovrà sospendere BELARA ed instaurare una terapia anti-ipertensiva. La terapia con BELARA potrà essere ripresa dopo che la terapia anti-ipertensiva ha riportato i valori pressori nella norma.

Nelle pazienti con anamnesi di herpes gestazionale può esservi recidiva durante assunzione di COC. Nelle pazienti con ipertrigliceridemia o con anamnesi familiare di ipertrigliceridemia aumenta il rischio di pancreatite in trattamento con COC. Disturbi epatici acuti o cronici possono richiedere l'interruzione del trattamento con COC fino a quando i valori di funzionalità epatica non si siano normalizzati. Recidive di ittero colestatico che si sia manifestato precedentemente in gravidanza o con uso di ormoni sessuali, richiedono l'interruzione del trattamento con COC.

I contraccettivi ormonali possono modificare la resistenza periferica all'insulina o la tolleranza al glucosio. Pertanto, le pazienti diabetiche che utilizzano contraccettivi ormonali devono essere monitorate attentamente.

In rari casi può comparire cloasma, in particolare nelle donne con storia di cloasma gravidico. Le pazienti con tendenza al cloasma devono evitare l'esposizione al sole ed ai raggi ultravioletti durante l'uso di contraccettivi ormonali.

Precauzioni

La somministrazione di estrogeni o combinazioni di estrogeno/progesterone può avere effetti negativi su alcune patologie e/o condizioni.

Un'attenta osservazione medica è necessaria in questi casi:

- epilessia
- sclerosi multipla
- tetania
- emicrania (vedere paragrafo 4.3)
- asma
- insufficienza cardiaca o renale
- chorea minor
- diabete mellito (vedere paragrafo 4.3)
- malattie del fegato (vedere paragrafo 4.3)
- dislipoproteinemia (vedere paragrafo 4.3)

- malattie auto immuni (incluso il lupus eritematoso sistemico)
- obesità
- ipertensione (vedere paragrafo 4.3)
- endometriosi
- varici
- flebiti (vedere paragrafo 4.3)
- disturbi dell'emocoagulazione (vedere paragrafo 4.3)
- mastopatia
- miomi uterini
- herpes gestazionale
- depressione
- malattie infiammatorie croniche intestinali (morbo di Crohn, colite ulcerosa, vedere paragrafo 4.8)

Esami/visite mediche

Prima di iniziare o riprendere l'uso di BELARA si deve raccogliere un'anamnesi completa (inclusa l'anamnesi familiare) e si deve escludere una gravidanza. Si deve misurare la pressione arteriosa ed eseguire un esame clinico, guidato dalle controindicazioni (vedere paragrafo 4.3) e dalle avvertenze (vedere paragrafo 4.4). È importante attirare l'attenzione della donna sulle informazioni relative alla trombosi venosa o arteriosa, incluso il rischio associato a BELARA rispetto ad altri COC, i sintomi di TEV e TEA, i fattori di rischio noti e cosa fare in caso di sospetta trombosi.

La donna deve anche essere informata della necessità di leggere attentamente il foglio illustrativo e di seguirne i consigli. La frequenza e il tipo di esami devono basarsi sulle linee guida stabilite e devono adattarsi alla singola donna.

Le donne devono essere informate che i contraccettivi ormonali non proteggono dalle infezioni da HIV (AIDS) e da altre malattie sessualmente trasmesse.

Riduzione dell'efficacia

La dimenticanza di una compressa (vedere "Assunzione non corretta"), il vomito o malattie intestinali che comportano diarrea, la somministrazione prolungata di alcuni farmaci (vedere paragrafo 4.5) o, raramente, disturbi metabolici possono ridurre l'efficacia contraccettiva.

Alterazioni del ciclo

Spotting o emorragie intermestruali

Tutti i contraccettivi ormonali possono causare perdite ematiche irregolari (spotting o emorragie intermestruali), in particolare durante i primi mesi d'uso. Pertanto una valutazione medica dell'irregolarità del ciclo deve essere fatta dopo un periodo di assestamento di circa tre cicli. Se durante la somministrazione di BELARA le emorragie intermestruali persistono o si verificano dopo precedenti cicli regolari, deve essere effettuato un controllo medico per escludere una gravidanza o una malattia organica. Dopo l'esclusione di gravidanza o di malattia organica la somministrazione di BELARA può essere continuata o si può passare all'impiego di altro prodotto. L'emorragia intermestruale può essere indice di una compromessa efficacia contraccettiva (vedere "Assunzione non corretta", "Istruzioni in caso di vomito" e paragrafo 4.5).

Assenza di flusso mestruale

Dopo 21 giorni di assunzione, normalmente si ha un'emorragia da sospensione. Occasionalmente, particolarmente nei primi mesi di terapia, il flusso può non verificarsi; questo fenomeno non deve essere interpretato come ridotta efficacia contraccettiva. Se il flusso non si verifica dopo un ciclo in cui non è stata dimenticata alcuna compressa, non è stato prolungato l'intervallo di 7 giorni, non sono stati assunti altri farmaci e non si sono verificati episodi di vomito o diarrea, non è probabile un concepimento e BELARA può essere continuato. Se BELARA non è stato assunto secondo le istruzioni prima della mancata emorragia da sospensione o se l'emorragia da sospensione non si verifica per due cicli consecutivi si deve escludere una gravidanza prima di continuare la

somministrazione. Prodotti fitoterapici contenenti Iperico (*Hypericum perforatum*) non devono essere usati in concomitanza della terapia con BELARA (vedere paragrafo 4.5).

Aumenti di ALT

Durante gli studi clinici con pazienti trattate per le infezioni di epatite C (HCV) con medicinali contenenti ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir con o senza ribavirina, si sono verificati in maniera significativa aumenti delle transaminasi (ALT) superiori a 5 volte il limite superiore della norma (ULN) più frequentemente nelle donne che utilizzavano medicinali contenenti etinilestradiolo come i contraccettivi ormonali combinati (COC) (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

Eccipiente

Questo medicinale contiene lattosio (come lattosio monoidrato).

Le pazienti affette da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Nota: al fine di identificare potenziali interazioni si devono consultare le informazioni sulla prescrizione di medicinali assunti in concomitanza.

Interazioni farmacodinamiche

L'uso concomitante di medicinali contenenti ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir, con o senza ribavirina può aumentare il rischio di aumenti di ALT (vedere paragrafi 4.3 e 4.4). Pertanto, le utilizzatrici di Belara devono passare a un metodo di contraccezione alternativo (ad es. contraccezione a base di solo progestinico o metodi non ormonali) prima di iniziare la terapia con questo regime di associazione.

Belara può essere ripreso 2 settimane dopo la conclusione del trattamento con questo regime di associazione.

Interazioni farmacocinetiche

Effetti di altri medicinali su Belara.

Possono verificarsi interazioni con farmaci che inducono gli enzimi microsomiali che possono causare un aumento della clearance degli ormoni sessuali e che possono portare a emorragia intermestruale e/o a fallimento del contraccettivo orale.

Gestione

L'induzione enzimatica può essere osservata già dopo pochi giorni di trattamento. L'induzione enzimatica massima si osserva generalmente entro poche settimane. Dopo l'interruzione della terapia farmacologica, l'induzione enzimatica può proseguire per circa 4 settimane.

Trattamento a breve termine

Le donne in trattamento con farmaci che causano induzione enzimatica devono utilizzare temporaneamente un metodo barriera o un altro metodo contraccettivo in aggiunta al COC. Il metodo barriera deve essere usato per l'intera durata della somministrazione concomitante del medicinale e per 28 giorni dopo la sua interruzione. Se la terapia farmacologica prosegue anche dopo la fine delle compresse nella confezione del COC, la successiva confezione del COC deve essere iniziata subito senza il consueto intervallo libero da compressa.

Trattamento a lungo termine

Nelle donne in trattamento a lungo termine con principi attivi ad induzione enzimatica, si raccomanda un altro metodo contraccettivo affidabile non ormonale.

In letteratura sono state segnalate le seguenti interazioni.

Sostanze che aumentano la clearance dei COC (riduzione dell'efficacia dei COC per induzione enzimatica), ad es.:

barbiturici, bosentan, carbamazepina, barbexalone, fenitoina, primidone, modafinil, rifampicina, rifabutin e i medicinali per l'HIV ritonavir, nevirapina ed efavirenz e possibilmente anche felbamato, griseofulvina, oxcarbazepina, topiramato e prodotti che contengono il rimedio erboristico Erba di San Giovanni (*hypericum perforatum*).

I seguenti medicinali/principi attivi possono ridurre le concentrazioni sieriche di etinilestradiolo aumentando la motilità gastrointestinale o compromettendo l'assorbimento:

Metoclopramide, carbone attivo.

Sostanze con effetti variabili sulla clearance dei COC

Quando somministrati in concomitanza con i COC, molte associazioni di inibitori della proteasi dell'HIV e inibitori non nucleosidici della transcriptasi inversa incluse associazioni con inibitori del HCV possono aumentare o ridurre le concentrazioni plasmatiche di estrogeni o progestinici. In alcuni casi l'effetto netto di questi cambiamenti può essere clinicamente rilevante.

Pertanto per identificare potenziali interazioni e qualsiasi raccomandazione correlata devono essere consultate le informazioni sulla prescrizione di medicinali assunti in concomitanza per l'HIV/HCV. In caso di qualsiasi dubbio, le donne in terapia con un inibitore della proteasi o un inibitore non nucleosidico della transcriptasi inversa devono utilizzare un metodo contraccettivo di barriera aggiuntivo.

I seguenti prodotti medicinali o sostanze attive possono aumentare la concentrazione plasmatica di etinilestradiolo:

- sostanze attive che inibiscono la solfatazione di etinilestradiolo nella parete intestinale (ad es. l'acido ascorbico o il paracetamolo)
- atorvastatina (aumenta la AUC dell'etinilestradiolo del 20%)
- sostanze attive che inibiscono gli enzimi microsomiali epatici, come imidazolo, antimicotici (ad es. fluconazolo), indinavir o troleandomicina.

Effetti di Belara su altri medicinali

I contraccettivi orali possono avere effetti sul metabolismo di altri principi attivi. Di conseguenza, le concentrazioni plasmatiche e tissutali possono aumentare o diminuire.

- Inibendo gli enzimi microsomiali epatici ed elevando di conseguenza la concentrazione plasmatica di sostanze attive come il diazepam (ed altre benzodiazepine metabolizzate per idrossilazione), la ciclosporina, la teofillina ed il prednisolone.
- Inducendo la glicuroconiugazione epatica e riducendo di conseguenza la concentrazione plasmatica di lamotrigina clofibrato, paracetamolo, morfina e lorazepam.

Il fabbisogno di insulina o di antidiabetici orali può modificarsi in conseguenza dell'effetto sulla tolleranza al glucosio (vedere paragrafo 4.4).

Questo può verificarsi anche per medicinali assunti di recente.

Il RCP del medicinale prescritto deve essere letto attentamente per una possibile interazione con BELARA.

Test di laboratorio

L'uso di steroidi contraccettivi può influenzare i risultati di alcuni esami di laboratorio, inclusi i parametri biochimici di fegato, tiroide, surrene e funzione renale, i livelli plasmatici di proteine (di trasporto), ad es. globulina legante i corticosteroidi e le frazioni di lipidi/lipoproteine, i parametri del

metabolismo dei carboidrati e i parametri di coagulazione e fibrinolisi. Tali alterazioni generalmente rimangono entro i valori normali di riferimento.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

BELARA non è indicato durante la gravidanza. La gravidanza deve essere esclusa prima di iniziare la somministrazione del medicinale. Se durante la terapia con BELARA dovesse verificarsi l'inizio di una gravidanza, il farmaco va interrotto immediatamente. La maggior parte degli studi epidemiologici condotti fino ad oggi non hanno mostrato evidenze cliniche di effetti teratogeni o fetotossici quando gli estrogeni, in combinazione con altri progestinici sono stati accidentalmente assunti in gravidanza in dosaggi simili a quelli contenuti in BELARA. Anche se gli studi sugli animali hanno mostrato evidenze di tossicità sulla riproduzione (vedere paragrafo 5.3), i dati clinici su oltre 330 gravidanze umane esposte al clormadinone acetato, non hanno evidenziato effetti embriotossici.

Il maggior rischio di tromboembolia nel periodo dopo il parto, deve essere preso in considerazione quando viene ripresa l'assunzione di BELARA (vedere paragrafi 4.2. e 4.4).

Allattamento

L'allattamento può essere influenzato dagli estrogeni in quanto questi possono modificare la quantità e la composizione del latte materno. Piccole quantità di steroidi contraccettivi e/o i loro metaboliti possono essere escreti nel latte materno ed influire sul bambino. Pertanto BELARA non deve essere assunto durante l'allattamento.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

I contraccettivi ormonali non hanno dimostrato di influenzare negativamente la capacità di guidare o di operare su macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

a) Studi clinici con BELARA hanno dimostrato che i più frequenti effetti collaterali (> 20%) sono emorragia intermestruale e spotting, cefalea e tensione mammaria. Le perdite irregolari di sangue di solito si riducono proseguendo l'assunzione di BELARA.

b) I seguenti effetti indesiderati sono stati riportati dopo somministrazione di BELARA in uno studio clinico comprendente 1629 donne.

Frequenza delle ADR/classificazione per sistemi e organi (MedDRA 17.1)	Molto comune (≥ 1/10)	Comune (≥ 1/100, < 1/10)	Non comune (≥ 1/1000, < 1/100)	Raro (≥ 1/10000, < 1/1000)	Molto raro (< 1/10000)
Infezioni e infestazioni			Candidosi vaginale	vulvovaginite	
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)			Fibroadenoma della mammella		
Disturbi del sistema immunitario			ipersensibilità al farmaco incluse reazioni allergiche della pelle		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			Alterazioni dei lipidi ematici inclusa ipertrigliceridemia	Appetito aumentato	
Disturbi psichiatrici		umore depresso,	libido diminuita		

		nervosismo, irritabilità			
Patologie del sistema nervoso		capogiri, emicrania (e/o peggioramento dell'emicrania)			
Patologie dell'occhio		disturbi visivi		congiuntivite, intolleranza alle lenti a contatto	
Patologie dell'orecchio e del labirinto				improvvisa perdita dell'udito, tinnito	
Patologie vascolari				ipertensione, ipotensione, collasso cardiocircolatorio, vene varicose, trombosi, tromboembolie venose (TEV), tromboembolie arteriose ² (TEA)	
Patologie gastrointestinali	nausea	vomito	dolore addominale, gonfiore addominale, diarrea		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		acne	anomalie della pigmentazione, cloasma, alopecia, secchezza della cute, iperidrosi	orticaria, eczema, eritema, prurito, peggioramento della psoriasi, irsutismo	eritema nodoso
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		sensazione di pesantezza	lombalgia, disturbi muscolari		
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	perdite vaginali, dismenorrea, amenorrea	dolore pelvico	galattorrea	ingrossamento del seno, menorragia, sindrome premestruale	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		affaticamento, edema, peso aumentato			
Esami diagnostici		pressione sanguigna aumentata			

² Vedere il paragrafo "Descrizione di alcune reazioni avverse"

In aggiunta, nell'uso post-marketing sono state segnalare le seguenti reazioni avverse associate ai principi attivi, etinilestradiolo e clormadinone acetato: astenia e reazioni allergiche incluso angioedema.

Descrizione di alcune reazioni avverse

I seguenti effetti collaterali sono inoltre stati osservati durante la somministrazione di contraccettivi ormonali combinati incluso 0,030 mg di etinilestradiolo e 2 mg di clormadinone acetato:

- Nelle donne che usano COC è stato osservato un maggior rischio di eventi trombotici e tromboembolici arteriosi e venosi, tra cui infarto miocardico, ictus, attacchi ischemici transitori, trombosi venosa ed embolia polmonare, e tale rischio è discusso più dettagliatamente nel paragrafo 4.4.
- un aumentato rischio di patologia delle vie biliari è stato riportato in alcuni studi sulla somministrazione a lungo termine di COC.
- in rari casi sono stati osservati tumori epatici benigni, e più raramente maligni, dopo somministrazione di contraccettivi ormonali, in casi isolati tali tumori hanno causato una grave emorragia intra-addominale potenzialmente fatale (vedere paragrafo 4.4).
- peggioramento di malattia infiammatoria cronica intestinale (morbo di Crohn, colite ulcerosa, vedere anche paragrafo 4.4).

Per altri effetti collaterali gravi, quali il carcinoma della cervice o della mammella, vedere paragrafo 4.4.

Interazioni

Le interazioni di altri medicinali (induttori enzimatici) con i contraccettivi orali possono dar luogo a emorragia intermestruale e/o a fallimento del contraccettivo (vedere paragrafo 4.5).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa.

4.9 Sovradosaggio

Non si hanno informazioni su gravi effetti tossici in caso di sovradosaggio. Si potrebbero verificare i seguenti sintomi: nausea, vomito e, soprattutto nella prima adolescenza, un modesto sanguinamento vaginale. Non vi sono antidoti; il trattamento è sintomatico. In casi rari potrebbe essere necessario il controllo del bilancio idro-elettrolitico e della funzionalità epatica.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: progestinici e estrogeni, combinazione fissa. Codice ATC: G03AA15.

Meccanismo d'azione

Con l'uso continuato di BELARA per 21 giorni, si ha l'inibizione della secrezione ipofisaria di FSH e LH e quindi la soppressione dell'ovulazione. L'endometrio prolifera con successiva trasformazione secretoria. Viene modificata la consistenza del muco cervicale. Ciò previene la migrazione spermatica attraverso il canale cervicale e modifica la motilità dello sperma.

Il più basso dosaggio giornaliero di clormadinone acetato per la completa inibizione della ovulazione è 1,7 mg. La dose complessiva per la completa trasformazione endometriale è di 25 mg per ciclo.

Clormadinone acetato è un progestinico anti-androgeno. Il suo effetto è basato sulla sua capacità di spiazzare gli ormoni androgeni dai loro recettori.

Efficacia clinica

Negli studi clinici in cui è stata studiata la somministrazione di BELARA fino a 2 anni di terapia in 1655 donne, comprendendo più di 22.000 cicli mestruali, si sono verificate 12 gravidanze. In 7 donne nel periodo del concepimento si sono verificati errori di assunzione, insorgenza di malattie che hanno causato nausea o vomito, somministrazione contemporanea di farmaci noti per ridurre l'efficacia contraccettiva degli anticoncezionali ormonali.

Tipo di utilizzo	N. di gravidanze	Indice di Pearl	Intervallo di confidenza 95%
pratico	12	0,698	[0.389; 1.183]
teorico	5	0,291	[0.115; 0.650]

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Clormadinone acetato (CMA)

Assorbimento

Dopo somministrazione orale CMA viene assorbito rapidamente e quasi completamente. La biodisponibilità sistemica di CMA è alta dato che non è soggetto a metabolismo di primo passaggio epatico. I livelli di picco plasmatico si raggiungono dopo 1-2 ore.

Distribuzione

La frazione di CMA legata alle proteine plasmatiche, albumina principalmente, è superiore al 95%. Comunque, CMA non ha affinità di legame per SHBG o CBG. Nell'organismo CMA si deposita principalmente nel tessuto adiposo.

Biotrasformazione

Diversi processi di riduzione e ossidazione e la coniugazione a glucuronide e solfato determinano una serie di metaboliti. I principali metaboliti nel plasma umano sono 3 α e 3 β -idrossi-CMA, la cui emivita non differisce essenzialmente da quella di CMA non metabolizzato. I metaboliti 3 α -idrossidi mostrano di possedere un'attività antiandrogena simile a quella di CMA. Nelle urine i metaboliti di CMA sono prevalentemente coniugati. Dopo la scissione enzimatica, il principale metabolita risulta essere il 2 α -idrossi-CMA oltre ai 3-idrossi metaboliti e diidrossi metaboliti.

Eliminazione

CMA viene eliminato dal plasma con una emivita di circa 34 ore dopo dose singola e di circa 36-39 ore dopo dosi ripetute. CMA ed i suoi metaboliti, dopo somministrazione orale, vengono escreti sia per via renale che fecale in analoga percentuale.

Etinilestradiolo (EE)

Assorbimento

EE viene rapidamente e quasi completamente assorbito dopo somministrazione orale; il picco plasmatico medio si raggiunge in circa 1.5 ore. A causa della coniugazione presistemica e del metabolismo di primo passaggio epatico, la biodisponibilità assoluta è di circa il 40% e soggetta a considerevoli variazioni interindividuali (20-65%).

Distribuzione

La concentrazione plasmatica di EE riportata in letteratura è caratterizzata da una marcata variabilità. Circa il 98% di EE si lega alle proteine plasmatiche, quasi esclusivamente all'albumina.

Biotrasformazione

Come gli estrogeni naturali, EE viene biotrasformato attraverso il citocromo P-450 mediante idrossilazione dell'anello aromatico. Il metabolita principale è 2-idrossi-EE che viene ulteriormente metabolizzato in metaboliti coniugati. EE soggiace ad una coniugazione presistemica sia nella mucosa dell'intestino tenue che nel fegato. Nelle urine sono presenti principalmente i glucuronidi, mentre nella bile e nel plasma i solfati.

Eliminazione

EE viene eliminato dal plasma con un'emivita di circa 12-14 ore. EE viene escreto per via renale e fecale in un rapporto urine/feci di 2:3. L'EE solfato escreto nella bile dopo idrolisi da parte dei batteri intestinali è soggetto al circolo enteroepatico.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La tossicità acuta degli estrogeni è bassa. Tenendo conto della notevole differenza fra specie animali e in relazione con la specie umana, i risultati degli studi con estrogeni sugli animali hanno solo un limitato valore predittivo per l'uso nell'uomo. L'etinilestradiolo, un estrogeno di sintesi usato frequentemente nei contraccettivi ormonali, ha un effetto embriofetale negli animali da laboratorio anche a dosi relativamente basse; sono state osservate anomalie del tratto urogenitale e femminilizzazione dei feti maschi. Questi effetti sono considerati specie-specifici. Clormadinone acetato ha mostrato effetti embriofetali e teratogeni nei conigli, ratti e topi. Inoltre l'effetto teratogeno è stato osservato nei conigli alle dosi embriotossiche ed anche nei topi alle dosi più basse testate (1 mg/Kg/die). La significatività di tali dati in relazione alla somministrazione nell'uomo non è chiara. I dati preclinici derivati dagli studi convenzionali di tossicità cronica, genotossicità e potenziale carcinogenetico, non hanno mostrato rischi particolari per la specie umana, a parte quelli descritti negli altri paragrafi di questo RCP.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Lattosio monoidrato,
amido di mais,
povidone K30,
magnesio stearato

Rivestimento

Ipromellosa 6 mPa s,
lattosio monoidrato
macrogol 6000,
glicole propilenico,
talco,
titanio diossido (E171),
ossido di ferro rosso (E172).

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

6.5 Natura e contenuto della confezione

Blister in PVC/PVDC/Al confezioni con 1 × 21 compresse rivestite con film
Blister in PVC/PVDC/Al confezioni con 3 × 21 compresse rivestite con film
Blister in PVC/PVDC/Al confezioni con 6 × 21 compresse rivestite con film
Blister in PVC/PVDC/Al confezioni con 13 × 21 compresse rivestite con film

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapest, Ungheria

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

“2 mg + 0,03 mg compresse rivestite con film” 1 × 21 compresse rivestite con film in blister in PVC/PVDC/Al – A.I.C. n. 036875019

“2 mg + 0,03 mg compresse rivestite con film” 3 × 21 compresse rivestite con film in blister in PVC/PVDC/Al – A.I.C. n. 036875021

“2 mg + 0,03 mg compresse rivestite con film” 6 × 21 compresse rivestite con film in blister in PVC/PVDC/Al – A.I.C. n.036875033

“2 mg + 0,03 mg compresse rivestite con film” 13 × 21 compresse rivestite con film in blister in PVC/PVDC/Al – A.I.C. n.036875072

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: Maggio 2005

Data del rinnovo più recente: Agosto 2014.

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO