

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Fedra 0,075 mg + 0,02 mg compresse rivestite.

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita contiene 0,075 mg di gestodene e 0,02 mg di etinilestradiolo.

Eccipienti con effetti noti: lattosio, saccarosio.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1. Indicazioni terapeutiche

Prevenzione del concepimento.

La decisione di prescrivere Fedra 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 Fedra e quello associato ad altri contraccettivi ormonali combinati (COC) (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

#### 4.2. Posologia e modo di somministrazione

##### Modo di somministrazione

Uso orale

##### *Modalità di assunzione*

I contraccettivi orali combinati, quando sono assunti correttamente, hanno un percentuale di insuccesso del 1% per anno. La percentuale di insuccesso aumenta quando vengono dimenticate o non sono state assunte nel modo corretto le pillole.

Le compresse devono essere prese seguendo l'ordine indicato sulla confezione, ogni giorno alla stessa ora, se necessario con un po' di liquido; la posologia è di una compressa al giorno per 21 giorni consecutivi. 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 anche non essere terminata prima dell'inizio della confezione successiva.

##### *Modalità di trattamento*

##### **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 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 ormonale (contraccettivo orale di tipo combinato, anello vaginale, cerotto).**

La prima compressa deve essere assunta preferibilmente il giorno dopo l'ultima compressa attiva del precedente contraccettivo o al più tardi il giorno dopo il consueto intervallo libero da pillola o il giorno dopo l'ultima compressa di placebo del precedente contraccettivo. Nel caso si passi da un anello vaginale o da un cerotto, la donna deve iniziare ad assumere Fedra preferibilmente il giorno della rimozione dell'ultimo anello o cerotto di un ciclo di applicazioni o al più tardi quando sarebbe stata prevista la successiva applicazione.

**Passaggio da un contraccettivo a base di solo progestinico (minipillola, iniezione, impianto) o da un sistema intrauterino a rilascio di progestinico (IUS).**

La donna può cambiare in qualsiasi momento se proviene dalla minipillola, e deve cominciare l'assunzione di Fedra il giorno successivo. Nel caso di un impianto, l'assunzione di Fedra deve cominciare nello stesso giorno nel quale l'impianto viene rimosso o, nel caso di un iniettabile, nel giorno in cui dovrebbe essere praticata la successiva iniezione. In tutti questi casi la donna deve essere avvertita di usare anche un metodo contraccettivo non ormonale di supporto per i primi sette giorni d'assunzione delle compresse.

**Dopo un aborto nel primo trimestre**

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

**Dopo un parto o un aborto nel secondo trimestre**

Poiché il periodo immediatamente successivo al parto è associato ad un aumentato rischio tromboembolico, l'assunzione di contraccettivi orali combinati non deve cominciare prima del 21°-28° giorno dopo il parto o dopo un aborto nel secondo trimestre. La donna deve essere avvertita di utilizzare anche un metodo contraccettivo non ormonale di supporto nei primi sette giorni d'assunzione delle compresse. Tuttavia, se nel frattempo si fossero avuti rapporti sessuali, prima di iniziare l'assunzione del contraccettivo orale combinato, si deve escludere una gravidanza o si deve attendere la comparsa della prima mestruazione.

Per le donne che allattano si veda il paragrafo 4.6.

Assunzione irregolare

La sicurezza contraccettiva può diminuire se si dimenticano delle compresse, in particolare se la dimenticanza si verifica durante i primi giorni del ciclo di trattamento.

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 non è più assicurata.

Nel caso di dimenticanza di una compressa valgono i seguenti principi:

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

Di conseguenza, nella pratica quotidiana possono essere dati i seguenti suggerimenti.

• **Prima settimana**

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**

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**

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 la precedente, 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 delle compresse, e poi proseguire con una nuova confezione.

Qualora siano state dimenticate delle 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 disturbi gastro-intestinali*

Nel caso di disturbi gastro-intestinali gravi, l'assorbimento può risultare compromesso e deve essere adottata una misura contraccettiva supplementare.

Se entro 3-4 ore dall'assunzione della compressa si verifica vomito e/o diarrea, l'assorbimento può non essere completo. In questo caso si prendano in considerazione, se necessario, le raccomandazioni illustrate nella sezione "Assunzione irregolare". Se non si vuole modificare il consueto schema posologico, si devono prendere una o più compresse extra da una nuova confezione.

*Come spostare la mestruazione da sospensione*

Per ritardare una mestruazione la paziente deve continuare ad assumere le compresse prelevandole da un'altra confezione di Fedra senza interruzioni. Il ritardo può essere esteso secondo la volontà della paziente fino alla fine della seconda confezione di compresse. Durante tale assunzione prolungata, la paziente può presentare sanguinamenti da rottura o spotting. L'assunzione di Fedra deve riprendere regolarmente dopo la consueta pausa di 7 giorni.

Per spostare la mestruazione ad un altro giorno della settimana rispetto al giorno previsto in base allo schema della paziente, si può abbreviare l'intervallo senza trattamento per i giorni desiderati. Quanto più breve sarà l'intervallo senza compresse, tanto maggiore sarà la possibilità di non presentare un flusso, ma si potranno verificare sanguinamenti da rottura o spotting durante l'assunzione della confezione successiva (come quando si vuole ritardare la mestruazione).

**Popolazioni speciali**

*Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di Fedra nei bambini e adolescenti al di sotto dei 18 anni di età non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Compromissione epatica

Fedra è controindicato in donne con malattie epatiche gravi. Vedere paragrafo 4.3.

Compromissione renale

Fedra non è stato specificatamente studiato nelle pazienti con funzionalità renale ridotta

### 4.3. Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti, elencati al paragrafo 6.1.

I contraccettivi ormonali combinati (COC) non devono essere usati nelle seguenti condizioni.

Il prodotto deve essere interrotto immediatamente, se una qualsiasi delle condizioni dovesse comparire per la prima volta durante l'uso del COC.

- 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
  - o Intervento chirurgico maggiore con immobilizzazione prolungata (vedere paragrafo 4.4)
  - o 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 anticardiolipina, 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
- 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;
- emorragia vaginale di natura non accertata;
- gravidanza accertata o sospetta;
- associazione con Ritonavir.
- patologia oftalmica di origine vascolare

È controindicato l'uso concomitante di Fedra con medicinali contenenti ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

#### 4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Nel caso in cui fosse presente una delle condizioni o uno dei fattori di rischio menzionati sotto, l'idoneità di Fedra 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 Fedra debba essere interrotto.

##### **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. Il rischio associato agli altri prodotti come Fedra può essere anche doppio. 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 a Fedra, 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).

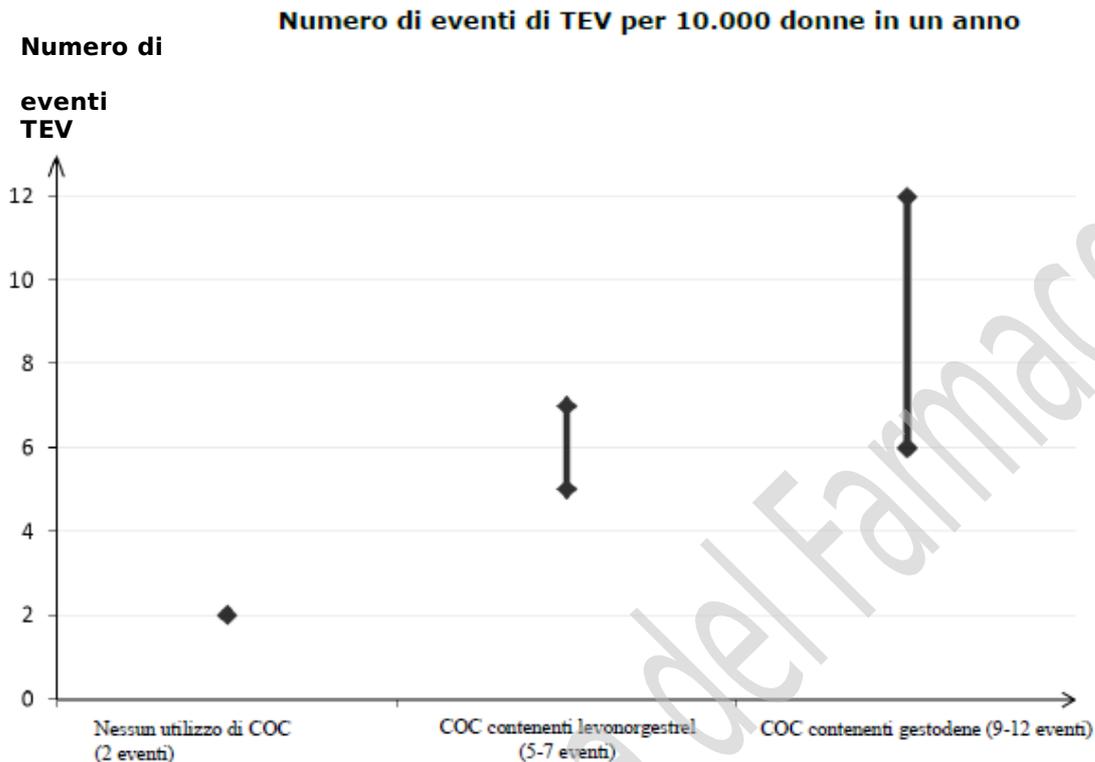
Si stima<sup>1</sup> che su 10.000 donne che usano un COC contenente gestodene, tra 9 e 12 svilupperanno una TEV in un anno; questo dato si confronta con circa 6<sup>2</sup> donne che usano un COC contenente levonorgestrel.

In entrambi i casi, il numero di TEV all'anno è inferiore al numero previsto in gravidanza o nel periodo post-parto.

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

<sup>1</sup> Queste incidenze sono state stimate dalla totalità dei dati di studi epidemiologici, usando i rischi relativi dei diversi prodotti rispetto ai CHC contenenti levonorgestrel

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



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.

#### **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).

Fedra 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**

<b>Fattore di rischio</b>	<b>Commento</b>
Obesità (indice di massa corporea (IMC) superiore a 30 kg/m <sup>2</sup> )	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.

<p>Nota: l'immobilizzazione temporanea, inclusi i viaggi in aereo di durata &gt;4 ore, può anche essere un fattore di rischio di TEV, specialmente in donne con altri fattori di rischio</p>	<p>Se Fedra non è stato interrotto prima, deve essere preso in considerazione un trattamento antitrombotico.</p>
<p>Anamnesi familiare positiva (tromboembolia venosa in un fratello o un genitore, specialmente in età relativamente giovane, cioè prima dei 50 anni).</p>	<p>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.</p>
<p>Altre condizioni mediche associate a TEV</p>	<p>Cancro, lupus eritematoso sistemico, sindrome emolitica uremica, malattie intestinali infiammatorie croniche (malattia di Crohn o colite ulcerosa) e anemia falciforme.</p>
<p>Età avanzata</p>	<p>In particolare al di sopra dei 35 anni</p>

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). Fedra 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.
Ipertensione	
Obesità (indice di massa corporea (IMC) superiore a 30 kg/m <sup>2</sup> )	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.

### ***Esami/visite mediche***

Prima di iniziare o riprendere l'uso di Fedra 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 Fedra 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**

### **Tumori**

#### ***Carcinoma degli organi riproduttivi e della mammella***

In alcuni studi epidemiologici è stato riportato - nelle donne in trattamento a lungo termine con contraccettivi orali combinati - un aumentato rischio di cancro della cervice; tuttavia continua a non esservi consenso su quanto questo risultato sia attribuibile ad effetti confondenti dovuti al comportamento sessuale e ad altri fattori quali papilloma virus umano (HPV).

Una meta-analisi di 54 studi epidemiologici ha evidenziato che le donne che usano attualmente contraccettivi orali combinati 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.

#### ***Neoplasia epatica***

Nelle donne che assumono contraccettivi orali combinati 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 contraccettivo orale combinato 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 che può essere pericoloso per la vita o risultare fatale.

#### **Altre condizioni**

##### ***Funzionalità epatica***

Disturbi acuti o cronici della funzione epatica possono richiedere l'interruzione del trattamento con il contraccettivo orale combinato finché i markers della funzionalità epatica non siano tornati alla norma. La ricomparsa di ittero colestatico già manifestatosi in gravidanza o durante precedente trattamento con steroidi sessuali richiede l'interruzione del contraccettivo orale combinato.

##### ***Lesioni oculari***

Durante l'utilizzo di contraccettivi orali combinati sono stati riportati casi di trombosi alla retina. Se si verifica una non spiegabile parziale o completa perdita della vista, l'insorgenza di proptosi o diplopia, papilledema o lesioni vascolari della retina, l'uso del contraccettivo orale combinato deve essere interrotto e deve essere valutata immediatamente la causa.

##### ***Cefalea***

La comparsa o l'esacerbazione di emicrania o lo sviluppo di cefalea con la caratteristica che è ricorrente, persistente e di grave entità, costituiscono situazioni che richiedono l'interruzione del contraccettivo orale combinato e la valutazione della causa.

##### ***Effetti sul metabolismo dei lipidi e dei carboidrati***

Benché i contraccettivi orali combinati possano 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 contraccettivo orale combinato le pazienti diabetiche debbono essere attentamente seguite.

Donne con ipertrigliceridemia o storia familiare di questa condizione possono presentare un aumentato rischio di pancreatite qualora assumano contraccettivi orali combinati.

##### ***Livelli dei Folati***

I livelli sierici dei folati possono essere diminuiti dalla terapia contraccettiva orale combinata. Questo potrebbe avere un'importanza clinica se la donna inizierà una gravidanza poco tempo dopo l'interruzione del contraccettivo orale combinato.

##### ***Ritenzione dei liquidi***

I contraccettivi orali combinati devono essere prescritti con cautela alle donne le cui condizioni mediche potrebbero essere aggravate dalla ritenzione dei liquidi.

##### ***Pressione sanguigna***

L'uso dei contraccettivi orali è controindicato in donne con storia di ipertensione o con malattie correlate all'ipertensione o malattie renali. Benché in molte donne che assumono contraccettivi orali combinati 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 contraccettivi orali combinati ed ipertensione. Tuttavia, se durante l'uso di un contraccettivo orale combinato si verifica ipertensione clinicamente significativa, per prudenza il medico deve far sospendere l'assunzione del contraccettivo orale combinato e trattare l'ipertensione.

##### ***Patologie dell'intestino***

Associati all'impiego di contraccettivo orale combinato sono stati riportati morbo di Crohn e colite ulcerosa.

##### ***Disturbi della sfera emotiva***

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.

Le donne che durante l'assunzione dei contraccettivi orali combinati, diventano significativamente depresse devono interrompere il trattamento ed utilizzare un metodo contraccettivo alternativo per determinare se tale sintomo è farmaco-correlato. Donne con storia di depressione devono essere

tenute sotto stretto controllo e il trattamento deve essere sospeso se si presenta una depressione grave.

### ***Sanguinamenti irregolari***

Durante l'assunzione di qualunque contraccettivo orale combinato 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 libero da pillola. Se il contraccettivo orale combinato 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 contraccettivo orale combinato 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.

Durante l'assunzione di contraccettivi orali combinati può comparire occasionalmente cloasma, soprattutto nelle donne con storia di cloasma gravidico; le pazienti con tendenza al cloasma debbono evitare l'esposizione al sole o alle radiazioni ultraviolette.

Sia durante la gravidanza che durante l'assunzione di contraccettivi orali combinati 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 contraccettivi orali combinati: 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.

Nelle donne con angioedema ereditario, gli estrogeni esogeni possono indurre o aggravare i sintomi dell'angioedema.

### ***Riduzione o perdita dell'efficacia***

L'efficacia dei contraccettivi orali combinati può diminuire in caso si dimentichi di assumere compresse (paragrafo 4.2), in caso di vomito e/o diarrea (paragrafo 4.2) o di assunzione contemporanea di altri medicinali (paragrafo 4.5).

Preparazioni a base di *Hypericum perforatum* non dovrebbero essere assunte in contemporanea con medicinali contenenti contraccettivi orali, digossina, teofillina, carbamazepina, fenobarbital, fenitoina a causa del rischio di un decremento dei livelli plasmatici e di diminuzione dell'efficacia terapeutica di contraccettivi orali, digossina, teofillina, carbamazepina, fenobarbital, fenitoina (vedi paragrafo 4.5).

### ***Ridotto controllo del ciclo***

Con tutti gli estrogeni orali possono verificarsi perdite ematiche irregolari (spotting o sanguinamenti da rottura), specialmente nei primi mesi d'uso. Quindi, la valutazione di eventuali perdite ematiche irregolari acquista significato dopo un periodo di adattamento di circa tre cicli di trattamento.

Se le perdite ematiche irregolari persistono o si presentano dopo cicli precedentemente normali, è necessario considerare cause non ormonali ed è indicato prendere adeguate misure diagnostiche per escludere forme maligne o una gravidanza. Tali misure diagnostiche possono includere una biopsia.

In alcune donne può non verificarsi un sanguinamento da sospensione del contraccettivo durante i giorni di pausa. Se l'estrogeno orale è stato assunto secondo le indicazioni riportate nel paragrafo 4.2, è improbabile che la paziente sia incinta. Tuttavia, se l'estrogeno orale non è stato assunto secondo le indicazioni prima della mancata mestruazione da sospensione, oppure se sono mancate due mestruazioni, è necessario escludere una gravidanza prima di proseguire l'uso dell'estrogeno orale.

**Aumento di ALT**

Durante gli studi clinici con pazienti in trattamento per infezioni da virus dell'epatite C (HCV) con medicinali contenenti ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir con o senza ribavirin, si sono verificati aumenti delle transaminasi (ALT) più alti di 5 volte il normale limite superiore (ULN) in modo significativamente più frequente in donne che utilizzavano medicinali contenenti etinilestradiolo come contraccettivi ormonali combinati (COC) (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

**Fedra compresse rivestite contiene lattosio**

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

**Fedra compresse rivestite contiene saccarosio**

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, da malassorbimento di glucosio-galattosio, o da insufficienza di sucralasi isomaltasi, non devono assumere questo medicinale.

**4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Nota: devono essere consultate le informazioni riguardanti la prescrizione di medicinali concomitanti per identificare potenziali interazioni.

**Effetti di altri medicinali su Fedra**

Le interazioni con altri farmaci che inducono gli enzimi microsomiali, determinando un aumento della clearance degli ormoni sessuali, possono portare ad emorragie da rottura e/o insuccesso del metodo contraccettivo.

L'induzione enzimatica può essere già osservata dopo qualche giorno di trattamento. L'induzione enzimatica massimale si osserva generalmente entro poche settimane. Dopo l'interruzione della terapia l'induzione enzimatica può persistere per circa 4 settimane.

Le donne sottoposte a trattamenti con uno di questi farmaci devono temporaneamente adottare, oltre al contraccettivo orale combinato, un metodo di barriera o un altro metodo di contraccezione. Il metodo di barriera deve essere usato per tutto il tempo di assunzione concomitante e nei 28 giorni successivi alla sospensione della terapia. Se la somministrazione del farmaco concomitante prosegue anche dopo la fine di una confezione di contraccettivo orale combinato, la successiva confezione dello stesso dovrà essere iniziata senza osservare il consueto intervallo libero da pillola.

In letteratura sono state segnalate le seguenti interazioni.

*Sostanze che aumentano la clearance dei COC (efficacia diminuita dei COC tramite induzione enzimatica) per esempio:*

Fenitoina, barbiturici primidone, carbamazepina, rifampicina, rifabutina ed esistono sospetti anche per ossicarbamazepina, topiramato, felbamato, griseofulvina e prodotti contenenti "Erba di S. Giovanni" (*Hypericum perforatum*).

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*.

*Sostanze con effetto variabile sulla clearance dei COC, per esempio:*

Quando sono somministrati con contraccettivi orali combinati, alcuni inibitori delle proteasi HIV/HCV (ad es. ritonavir) e inibitori della trascrittasi inversa non nucleosidici (ad es. nevirapina)

possono aumentare o diminuire le concentrazioni plasmatiche di estrogeni e progestinici. Questi cambiamenti possono essere clinicamente rilevanti in alcuni casi.

*Sostanze che riducono la clearance dei contraccettivi orali combinati (inibitori enzimatici)*

Le concentrazioni plasmatiche di estrogeno, di progestinico o di entrambi possono essere aumentate da inibitori potenti o moderati del CYP3A4 come antifungini azolici (ad esempio itraconazolo, voriconazolo, fluconazolo), verapamil, macrolidi (ad esempio claritromicina, eritromicina) diltiazem e succo di pompelmo.

E' stato dimostrato che dosi di Etoricoxib da 60 a 120 mg/die aumentano le concentrazioni plasmatiche di etinilestradiolo del 37% e del 60% rispettivamente quando assunte in concomitanza con un contraccettivo ormonale combinato contenente 0,035 mg di etinilestradiolo.

*Effetti dei COC su altri medicinali*

I contraccettivi orali possono influenzare il metabolismo di altri farmaci. Di conseguenza le concentrazioni plasmatiche e tissutali possono aumentare (es. ciclosporina) o diminuire (es. lamotrigina).

**Associazioni sconsigliate**

Modafinil: rischio di riduzione dell'efficacia contraccettiva durante il trattamento e per il ciclo successivo alla sospensione del trattamento.

**Associazioni da valutare**

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.

Flunarizina: rischio di galattorrea a causa dell'aumentata sensibilità del tessuto mammario alla prolattina dovuta all'azione della flunarizina.

La somministrazione di un contraccettivo ormonale contenente etinilestradiolo determina un debole aumento della concentrazione plasmatica dei substrati del CYP3A4 (ad es. midazolam), mentre le concentrazioni plasmatiche dei substrati del CYP1A2 (es. teofillina, melatonina e tizanidina) e substrati del CYP2C19 (ad es. omeprazolo) possono aumentare considerevolmente.

In vitro, l'etinilestradiolo è un inibitore reversibile del CYP2C19, CYP1A1 e CYP1A2 oltre che un inibitore irreversibile di CYP3A4/5, CYP2C8 e CYP2J2.

- **Interazioni farmacodinamiche**

L'uso concomitante con medicinali contenenti ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir, con o senza ribavirin può aumentare il rischio di aumento delle ALT (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Perciò, le utilizzatrici di Fedra devono passare ad un metodo alternativo di contraccezione (esempio contraccettivo con solo progestinico o metodi non ormonali) prima di iniziare la terapia con questo regime combinatorio associazione. Il trattamento con Fedra può essere ripreso 2 settimane dopo la fine del trattamento con tale regime di associazione.

**Altre forme di interazione**

*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. Fertilità, gravidanza e allattamento

##### **Gravidanza**

Il prodotto non è indicato durante la gravidanza.

Nel caso di insorgenza di una gravidanza durante l'utilizzo di Fedra, il prodotto deve essere immediatamente sospeso. Estesi studi epidemiologici non hanno rilevato alcun aumento del rischio di malformazioni alla nascita di bambini nati da donne che avevano fatto uso di contraccettivi orali anteriormente alla gravidanza, né di effetti teratogenici in caso di assunzione accidentale di contraccettivi orali durante la gravidanza.

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

Finora, nell'uso clinico, e diversamente dal dietilstilbestrolo, i risultati di numerosi studi epidemiologici consentono di considerare ridotto il rischio di malformazioni con estrogeni somministrati all'inizio della gravidanza, da soli o in associazione.

Inoltre, i rischi relativi alla differenziazione sessuale del feto (in particolare femminile), che sono stati descritti con i primi progestinici altamente androgenomimetici, non possono essere estrapolati ai più recenti progestinici (come quello impiegato in questa specialità medicinale), che sono marcatamente meno, o per nulla, androgenomimetici.

Di conseguenza la scoperta di una gravidanza in una paziente che assume un'associazione estroprogestinica non giustifica l'aborto.

##### **Allattamento**

L'allattamento al seno può essere influenzato dai contraccettivi orali combinati, in quanto essi possono ridurre la quantità e modificare la composizione del latte materno. L'uso dei contraccettivi orali combinati 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 veicoli e sull'uso macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare e di usare macchinari.

Nessun effetto sulla capacità di guidare e di usare macchinari sono stati osservati nelle utilizzatrici di contraccettivi orali.

#### 4.8. Effetti indesiderati

Descrizione di alcune reazioni avverse

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.

Effetti indesiderati che sono stati riportati nelle utilizzatrici di contraccettivi orali combinati:

Classificazione per sistemi e organi	Comune ( $\geq 1/100$ , <1/10)	Non comune ( $\geq 1/1.000$ , <1/100)	Raro ( $\geq 1/10.000$ , < 1/1.000)
Patologie dell'occhio			intolleranza alle lenti a contatto
Patologie vascolari			Tromboembolismo venoso (TEV),

			tromboembolismo arterioso (ATE)
Patologie gastrointestinali	nausea, dolore addominale	vomito, diarrea	
Disturbi del sistema immunitario			Reazioni di ipersensibilità
Esami diagnostici	Aumento di peso		Diminuzione di peso
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Ritenzione di fluidi	
Patologie del sistema nervoso	Mal di testa	emicrania	
Disturbi psichiatrici	Stati depressivi, alterazione dell'umore	Diminuzione della libido	Aumento della libido
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Dolore al seno, tensione mammaria	Ipertrofia del seno	Secrezione vaginale, secrezione mammaria
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		rash, orticaria	eritema nodoso, eritema multiforme

Si è utilizzato il termine più appropriato MedDRA per descrivere una specifica reazione. Sinonimi e condizioni collegate non sono nella lista, ma devono essere prese in considerazione.

Nelle donne con angioedema ereditario gli estrogeni esogeni possono indurre o aggravare i sintomi dell'angioedema.

Vi è un incrementato rischio di tromboembolia venosa (TEV) per tutte le donne che usino un contraccettivo orale combinato. Per informazioni sulle differenze di rischio tra i contraccettivi orali combinati, vedere paragrafo 4.4.

I seguenti effetti indesiderati sono stati riportati nelle donne che utilizzano contraccettivi orali combinati:

- ◆ Effetti indesiderati relativamente rari che però richiedono la sospensione del trattamento:
  - incidenti tromboembolici arteriosi (in particolare infarto miocardico, accidente cerebrovascolare);
  - incidenti tromboembolici venosi (flebite, embolia polmonare);
  - ipertensione, coronaropatia;
  - iperlipidemia (ipertrigliceridemia e/o ipercolesterolemia);
  - mastodinia grave, mastopatia benigna;
  - esacerbazione dell'epilessia;
  - adenoma epatico, ittero colestatico;
  - cloasma.
- ◆ Effetti indesiderati più comuni che non richiedono in genere la sospensione del trattamento, ma per le quali si può considerare l'uso di un'associazione contraccettiva orale alternativa:
  - pesantezza alle gambe;
  - emorragie intermestruali, oligomenorrea, amenorrea.
- ◆ Raramente:
  - disturbi cutanei (acne, seborrea, ipertricosi, rash).
- ◆ Altri effetti indesiderati: litiasi biliare.
- ◆ Effetti alla sospensione del trattamento: amenorrea post-trattamento.

Quando si interrompe il trattamento si può osservare amenorrea con assenza di ovulazione (che insorge più frequentemente in donne con precedenti irregolarità del ciclo). In genere si risolve spontaneamente. Se si protraesse, prima di ogni ulteriore prescrizione sono consigliabili indagini sulla possibilità di disturbi ipofisari.

#### 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 <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

#### 4.9. Sovradosaggio

Non sono stati riportati effetti negativi gravi dovuti a sovradosaggio.

In questa circostanza possono presentarsi sintomi quali nausea, vomito e, nelle donne, emorragia da sospensione. L'emorragia da sospensione può verificarsi anche nelle ragazze prima del menarca, se assumono accidentalmente il medicinale.

Non vi sono antidoti ed un ulteriore eventuale trattamento deve essere sintomatico.

### 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

#### 5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: progestinici ed estrogeni, combinazioni fisse, codice ATC: G03AA10. L'effetto contraccettivo di Fedra si basa sull'interazione di diversi fattori, i più importanti dei quali si ritiene siano l'inibizione dell'ovulazione e le modificazioni del muco cervicale.

#### 5.2. Proprietà farmacocinetiche

##### • Gestodene

##### Assorbimento

Il gestodene, somministrato oralmente, viene assorbito rapidamente e completamente. I livelli massimi sierici di 3.5 ng/ml sono raggiunti circa dopo 1 ora dopo somministrazione orale. La biodisponibilità è di circa il 99%.

##### Distribuzione

Il gestodene è legato all'albumina sierica e alla globulina legante l'ormone sessuale (SHBG). Solo l'1.3% della concentrazione totale è presente come steroide libero, circa il 69% è legato specificatamente alle SHBG. L'aumento delle SHBG, indotto dall'etinilestradiolo, influenza il rapporto di gestodene legato alle proteine del siero, causando un aumento della frazione legata alle SHBG e una diminuzione della frazione legata all'albumina. Il volume apparente di distribuzione del gestodene è di circa 0.7 l/kg.

##### Metabolismo

Il gestodene è completamente metabolizzato dalla via metabolica degli steroidi. La clearance metabolica dal siero è di circa 0.8 ml/min/kg. Quando il gestodene viene somministrato con etinilestradiolo, non sono state trovate interazioni dirette.

##### Eliminazione

I livelli sierici del gestodene diminuiscono in due fasi. La fase terminale è caratterizzata da un'emivita di circa 12 ore. Il gestodene non è eliminato in forma modificata. I suoi metaboliti sono eliminati nelle feci e nell'urina in un rapporto di circa 6 a 4. L'emivita dell'escrezione dei metaboliti è circa 1 giorno.

##### Condizioni allo Stato Stazionario

La farmacocinetica del gestodene è influenzata dai livelli di SHBG, che aumentano di circa 2 volte quando viene somministrato con l'etinilestradiolo. A seguito dell'assunzione giornaliera del farmaco i livelli sierici aumentano di circa quattro volte raggiungendo uno stato stazionario durante la seconda metà del ciclo di trattamento.

- **Etinilestradiolo**

Assorbimento

L'etinilestradiolo, somministrato oralmente, viene assorbito rapidamente e completamente. I livelli massimi sierici, corrispondenti a 65 pg/ml, sono raggiunti entro 1.7 ore dopo l'assunzione. Durante l'assorbimento ed il primo passaggio nel fegato, l'etinilestradiolo è ulteriormente metabolizzato, con il risultato di una biodisponibilità orale media del 45% circa, con grandi variazioni individuali di circa 20-65%.

Distribuzione

L'etinilestradiolo è legato principalmente, ma non specificatamente, all'albumina sierica (circa il 98%) ed induce un aumento nella concentrazione sierica delle SHBG. E' stato riportato che il volume apparente di distribuzione è di circa 2.8-8.6 l/kg.

Metabolismo

L'etinilestradiolo è soggetto a coniugazione presistemica sia nella mucosa dell'intestino sia nel fegato. L'etinilestradiolo è metabolizzato principalmente mediante l'idrossilazione aromatica, ma vengono formati una grande varietà di metaboliti idrossilati e metilati, questi sono presenti come metaboliti liberi e come coniugati con glucuronidi e solfati. La clearance metabolica dell'etinilestradiolo è tra 2.3-7 ml/min/kg.

Eliminazione

I livelli sierici dell'etinilestradiolo diminuiscono in due fasi caratterizzate da emivite di circa 1 ora e di circa 10-20 ore, rispettivamente. L'etinilestradiolo non è eliminato in forma modificata, i metaboliti dell'etinilestradiolo vengono eliminati nelle feci e nell'urina in rapporto di circa 4 a 6. L'emivita di escrezione dei metaboliti è di circa 1 giorno.

Condizioni allo Stato Stazionario

In accordo con l'emivita variabile della fase di disposizione terminale dal siero e dall'assunzione giornaliera, lo stato stazionario dei livelli sierici di etinilestradiolo sono raggiunti dopo circa una settimana.

### 5.3. Dati preclinici di sicurezza

Gli studi di tossicità a lungo termine con dosi ripetute per la valutazione di una possibile attività oncogena non rivelano potenzialità tumorigena nel caso di uso terapeutico del preparato nell'uomo. Si deve comunque tenere presente che gli steroidi sessuali possono promuovere la crescita di alcuni tessuti e tumori ormonedipendenti.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1. Elenco degli eccipienti

**Lattosio monoidrato**, amido di mais, povidone 25, magnesio stearato, **saccarosio**, povidone 90, macrogol 6.000, calcio carbonato, talco, estere etilenglicolico dell'acido montanico (cera E).

### 6.2. Incompatibilità

Non pertinente.

### 6.3. Periodo di validità

3 anni

#### **6.4. Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore a 25 °C. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

#### **6.5. Natura e contenuto del contenitore**

Contenitore primario:

Blisters termoformati, costituiti da una pellicola di polivinilcloruro e un foglio di alluminio sigillati per termosaldatura.

Contenitore secondario:

Astuccio di cartone

Confezione:

Confezione calendario contenente 21 compresse rivestite.

#### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Bayer S.p.A. Viale Certosa, 130 - 20156 Milano (MI)

### **8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AIC n. 029551013

### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 03/07/1997

Data del rinnovo più recente: 08/08/2007

### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**