

---

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Klaira, compresse rivestite con film.

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni confezione calendario (28 compresse rivestite con film) contiene nel seguente ordine:

2 compresse giallo scuro, ciascuna contenente 3 mg di estradiolo valerato, 5 compresse rosse, ciascuna contenente 2 mg di estradiolo valerato e 2 mg di dienogest,

17 compresse giallo chiaro, ciascuna contenente 2 mg di estradiolo valerato e 3 mg di dienogest,

2 compresse rosso scuro, ciascuna contenente 1 mg di estradiolo valerato, 2 compresse bianche che non contengono principi attivi.

Eccipiente con effetto noto: lattosio (non più di 50 mg per ogni compressa).

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa).

Compressa rivestita con film, giallo scuro, rotonda con facce biconvesse, su una delle quali sono impresse le lettere "DD" in un esagono regolare.

Compressa rivestita con film, rossa, rotonda con facce biconvesse, su una delle quali sono impresse le lettere "DJ" in un esagono regolare.

Compressa rivestita con film, giallo chiaro, rotonda con facce biconvesse, su una delle quali sono impresse le lettere "DH" in un esagono regolare.

Compressa rivestita con film, rosso scuro, rotonda con facce biconvesse, su una delle quali sono impresse le lettere "DN" in un esagono regolare.

Compressa rivestita con film, bianca, rotonda con facce biconvesse, su una delle quali sono impresse le lettere "DT" in un esagono regolare.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Contracezione orale.

Trattamento dei flussi mestruali abbondanti, in assenza di patologia organica, in donne che desiderano ricorrere alla contraccezione orale.

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

1

**KLAIRA** SmPC 08a (12314) 9 a (14760)

pagina 1 di 28

---

## 4.2 Posologia e modo di somministrazione

### Modo di somministrazione

Uso orale

### Posologia

#### Come assumere KLAIRA

Le compresse devono essere assunte ogni giorno circa alla stessa ora con una piccola quantità di liquido se necessario, e nell'ordine in cui si presentano nella confezione blister. L'assunzione delle compresse è continua. È necessario assumere una compressa al giorno per 28 giorni consecutivi. La confezione successiva va iniziata il giorno dopo l'ultima compressa della confezione precedente. Generalmente il sanguinamento da sospensione si verifica durante l'assunzione delle ultime compresse di una confezione calendario e può non essere ancora terminato prima che venga iniziata la nuova confezione calendario. In alcune donne, il sanguinamento inizia dopo che si sono assunte le prime compresse della nuova confezione calendario.

#### Come iniziare il trattamento con KLAIRA

- *Nessun uso precedente di contraccettivi ormonali (nel mese precedente).*  
La prima compressa deve essere assunta il primo giorno del ciclo naturale (cioè il primo giorno della mestruazione).
- *Passaggio da un contraccettivo ormonale combinato (contraccettivo orale combinato), anello vaginale o cerotto transdermico.*  
Si deve iniziare ad assumere Klaira il giorno successivo all'ultima compressa attiva (l'ultima compressa contenente i principi attivi) del precedente contraccettivo orale combinato. In caso di anello vaginale o di cerotto transdermico, si deve iniziare ad usare Klaira il giorno della rimozione.
- *Passaggio da un metodo a base di solo progestinico (pillola a base di solo progestinico, iniezione, impianto) o da un sistema intrauterino a rilascio di progestinico (IUS).*  
Si può passare a Klaira in qualsiasi momento se si utilizza la pillola a base di solo progestinico (se si cambia da un impianto o da uno IUS dal giorno della sua rimozione; da un prodotto per uso iniettabile dal momento in cui è prevista l'iniezione successiva), tuttavia in tutti questi casi si deve adottare un metodo contraccettivo aggiuntivo di barriera per i primi **9 giorni** di assunzione di Klaira.
- *Dopo un aborto nel primo trimestre di gravidanza.*  
Si può iniziare immediatamente. In tale caso non è necessario alcun metodo contraccettivo aggiuntivo.

- *Dopo un parto o dopo un aborto nel secondo trimestre di gravidanza.*  
Per le donne che allattano vedere il paragrafo 4.6.

È consigliabile iniziare fra il 21° e il 28° giorno dopo un parto o dopo un aborto nel secondo trimestre di gravidanza. In caso di inizio più tardivo, si deve adottare un metodo contraccettivo aggiuntivo di barriera per i primi **9 giorni** di assunzione di Klaira. Tuttavia, se si sono avuti rapporti sessuali, è necessario escludere una gravidanza prima di iniziare ad usare il contraccettivo orale di associazione, oppure si dovrà attendere la prima mestruazione.

### **Nel caso di mancata assunzione di una compressa**

Le compresse di placebo (bianche) eventualmente dimenticate devono essere eliminate, per non prolungare l'intervallo tra i periodi di assunzione delle compresse attive.

I seguenti suggerimenti si riferiscono solo alla dimenticanza delle compresse attive:

Se il ritardo nell'assunzione di una compressa è **inferiore a 12 ore**, la protezione contraccettiva non viene ridotta. Si deve assumere la compressa appena ci si ricorda e quindi assumere le compresse successive alla solita ora.

Se il ritardo nell'assunzione di una compressa è **superiore a 12 ore**, la protezione contraccettiva può essere ridotta. Si deve assumere la compressa dimenticata appena si ricorda, **anche se questo significa assumere due compresse insieme**. Quindi si deve continuare ad assumere le compresse alla solita ora.

In base al giorno del ciclo nel quale la compressa è stata dimenticata (per i dettagli vedere lo schema sotto), **si devono utilizzare dei metodi contraccettivi aggiuntivi** (per esempio, un metodo di barriera come il preservativo) secondo i seguenti criteri:

<b>GIORNO O</b>	<b>COLORE DELLE COMPRESSE</b> contenuto di estradiolo valerato (EV) / dienogest (DNG)	<b>Criteri da seguire se il ritardo nell'assunzione di <u>una</u> compressa è superiore a 12 ore:</b>
1-2	<b>compresse giallo scuro</b> (3,0 mg EV)	➤ Prendere la compressa dimenticata immediatamente e proseguire con la compressa seguente come al solito (anche se ciò significa prendere due compresse nello stesso giorno).
3-7	<b>compresse rosse</b> 2,0 mg EV + 2,0 mg DNG)	➤ Continuare con l'assunzione delle compresse nella solita maniera.
8-17	<b>compresse</b>	➤ Usare contraccezione aggiuntiva

	<b>giallo chiaro</b> (2,0 mg EV + 3,0 mg DNG)	<b>per i successivi 9 giorni.</b>
18-24	<b>compresse giallo chiaro</b> (2,0 mg EV + 3,0 mg DNG)	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Scartare la confezione calendario in uso e cominciare immediatamente con la prima compressa della nuova confezione calendario.</li> <li>➤ Continuare con l'assunzione delle compresse nella solita maniera.</li> <li>➤ Contraccezione aggiuntiva <b>per i successivi 9 giorni.</b></li> </ul>
25-26	<b>compresse rosso scuro</b> (1,0 mg EV)	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Prendere la compressa dimenticata immediatamente e proseguire con la compressa seguente come al solito (anche se ciò significa prendere due compresse nello stesso giorno).</li> <li>➤ Non è necessario una contraccezione aggiuntiva.</li> </ul>
27-28	<b>compresse bianche</b> (placebo)	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Scartare la compressa dimenticata e continuare l'assunzione delle compresse come al solito.</li> <li>➤ Non è necessario una contraccezione aggiuntiva.</li> </ul>

Non si devono prendere più di due compresse nello stesso giorno.

Se una donna si è dimenticata di iniziare una nuova confezione calendario, o ha dimenticato di prendere una o più compresse durante i giorni 3-9 della confezione calendario, può essersi già instaurata una gravidanza (qualora si siano avuti rapporti nei 7 giorni precedenti la dimenticanza). Più compresse sono state dimenticate (di quelle con i due principi attivi associati nei giorni 3-24) e più si è prossimi ai giorni delle compresse placebo, più alto è il rischio di una gravidanza.

Se la donna ha dimenticato delle compresse e successivamente non compare l'emorragia da sospensione alla fine della confezione calendario o all'inizio della nuova confezione, deve essere considerata la possibilità di una gravidanza.

### **Avvertenze nel caso di disturbi gastrointestinali**

Nel caso di disturbi gastrointestinali gravi (ad esempio vomito o diarrea), l'assorbimento può risultare compromesso e devono essere adottati metodi contraccettivi aggiuntivi.

Nel caso di vomito entro 3-4 ore dall'assunzione di una compressa attiva, la compressa successiva deve essere assunta prima possibile. Questa

---

compressa deve essere assunta entro 12 ore dal solito orario di assunzione della compressa. Se il ritardo è maggiore di 12 ore si applicano le istruzioni riportate nel paragrafo 4.2 *“Nel caso di mancata assunzione di una compressa”*.

Se la donna non desidera modificare il suo normale programma di assunzione delle compresse, dovrà prelevare la(e) compressa(e) necessaria(e) da un'altra confezione.

### **Informazioni supplementari per categorie particolari di pazienti**

Bambini ed adolescenti

Non sono disponibili dati per l'uso nelle adolescenti al di sotto i 18 anni.

Pazienti anziani

Klaira non è indicata dopo la menopausa

Pazienti con compromissione epatica

Klaira è controindicata in donne con gravi patologie epatiche. Vedere anche paragrafo 4.3.

Pazienti con compromissione renale

Klaira non è stato studiato specificatamente in pazienti con compromissione renale.

### **4.3 Controindicazioni**

I contraccettivi ormonali combinati (COC) non devono essere usati nelle seguenti condizioni. Nel caso che una di tali condizioni compaia per la prima volta durante l'uso del COC, il trattamento deve essere interrotto immediatamente.

- Presenza o rischio di tromboembolia venosa (TEV)
  - o Tromboembolia venosa - TEV in corso (con assunzione di anticoagulanti) o pregressa (ad es. trombosi venosa profonda [TVP] o embolia polmonare [EP])
  - o 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)
  - o Tromboembolia arteriosa - tromboembolia arteriosa in corso o pregressa (ad es. infarto miocardico) o condizioni prodromiche (ad es. angina pectoris)
  - o Malattia cerebrovascolare - ictus in corso o pregresso o condizioni prodromiche (ad es. attacco ischemico transitorio (transient ischaemic attack, TIA))
  - o Predisposizione ereditaria o acquisita nota alla tromboembolia arteriosa, come iperomocisteinemia e anticorpi antifosfolipidi (anticorpi anticardiolipina, lupus anticoagulante)
  - o Precedenti di emicrania con sintomi neurologici focali
  - o 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
  
- patologie epatiche gravi in atto o pregresse, fino al ritorno alla normalità dei valori della funzionalità epatica;
- tumori del fegato (benigni o maligni) in atto o pregressi;
- neoplasie maligne dipendenti dagli steroidi sessuali accertate o sospette (ad esempio degli organi genitali o della mammella);
- sanguinamenti vaginali di natura non accertata;
  
- ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

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

##### *Avvertenze*

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

Nel caso di TEV o TEA sospetta o accertata, l'uso del COC deve essere interrotto. Nel caso in cui venga iniziata una terapia anticoagulante, deve essere adottato un metodo contraccettivo idoneo a causa della teratogenicità associata alla terapia anticoagulante (cumarinici).

Le avvertenze e le precauzioni seguenti sono derivate principalmente da dati clinici ed epidemiologici di contraccettivi orali combinati contenenti etinilestradiolo.

- **Disturbi circolatori**

- **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. Dati limitati suggeriscono che Klaira possa avere un rischio di TEV nello stesso intervallo. La decisione di usare un altro prodotto (come Klaira) 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 orali combinati a basse dosi (<50 µg di etinilestradiolo) hanno evidenziato che un numero di donne compreso tra 6 e 12 su 10.000 svilupperanno una TEV in un anno.

Si stima che su 10.000 donne che usano un COC contenente levonorgestrel, circa 6<sup>1</sup> svilupperanno una TEV in un anno. Evidenze epidemiologiche limitate suggeriscono che il rischio di TEV con l'uso di Klaira possa ricadere nello stesso intervallo di rischio degli altri COC, compresi quelli che contengono 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.

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).

Klaira 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).

<b>Tabella: Fattori di rischio di TEV</b> <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  Nota: l'immobilizzazione temporanea, inclusi i viaggi in aereo di durata >4 ore, può anche essere un fattore di rischio di TEV, specialmente in donne con altri	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 Klaira non è stato interrotto prima, deve essere preso in

<sup>1</sup> 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.



fattori di rischio	considerazione un trattamento antitrombotico.
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). Klaira 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).

<b>Tabella: Fattori di rischio di TEA</b>	
<b>Fattore di rischio</b>	<b>Commento</b>
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 <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.

- Tumori

In alcuni studi epidemiologici è stato segnalato un aumentato rischio di carcinoma della cervice nelle utilizzatrici di contraccettivi orali combinati per lunghi periodi (>5 anni), ma è tuttora controverso in quale misura questi risultati siano da attribuire agli effetti confondenti del comportamento sessuale e ad altri fattori quale il virus papilloma umano (HPV).

---

Una metanalisi di 54 studi epidemiologici ha riportato un rischio relativo lievemente superiore (RR=1,24) di diagnosi di carcinoma mammario nelle donne che usano contraccettivi orali combinati. Tale aumento di rischio scompare gradualmente nei 10 anni successivi all'interruzione dell'uso dei contraccettivi orali combinati. Poiché il carcinoma mammario è raro nelle donne di età inferiore a 40 anni, il numero di casi in più di diagnosi di carcinoma mammario in donne che usano o che hanno usato recentemente contraccettivi orali combinati è modesto in rapporto al rischio globale di carcinoma mammario. Questi studi non forniscono prove di una relazione causale. L'aumento di rischio osservato può essere dovuto ad una più precoce diagnosi di carcinoma mammario nelle donne che usano contraccettivi orali combinati, agli effetti biologici dei contraccettivi orali combinati a una combinazione di entrambi i fattori. I tumori mammari diagnosticati nelle utilizzatrici tendono ad essere meno avanzati clinicamente delle forme diagnosticate in donne che non ne hanno mai fatto uso.

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 emorragie intraddominali che hanno messo le pazienti in pericolo di vita. Qualora una donna che assume un contraccettivo orale combinato presenti forte dolore nella parte alta dell'addome, ingrossamento epatico o segni indicativi di emorragia intraddominale, nella diagnosi differenziale dovrà essere presa in considerazione la presenza di un tumore epatico.

- Altre condizioni

Le donne che presentano ipertrigliceridemia, o con anamnesi familiare positiva per tale condizione, possono avere un rischio maggiore di pancreatite durante l'uso di contraccettivi orali combinati.

Benché in molte donne che assumono contraccettivi orali combinati siano stati riscontrati lievi innalzamenti della pressione arteriosa, è raro che si verificano aumenti clinicamente rilevanti. Tuttavia, se durante l'uso di un contraccettivo orale combinato si sviluppa ipertensione clinicamente significativa, ed i livelli pressori si mantengono elevati, è prudente che il medico sospenda il contraccettivo orale combinato e tratti l'ipertensione. Se ritenuto appropriato, l'impiego del contraccettivo orale combinato può essere ripreso se la terapia antiipertensiva consente di ottenere valori di pressione arteriosa normali.

È stato segnalato che le seguenti condizioni si verificano o peggiorano sia con la gravidanza, sia con l'uso dei contraccettivi orali combinati, ma le prove di un'associazione con l'uso dei contraccettivi orali combinati non sono conclusive: ittero e/o prurito da colestasi; calcoli alla cistifellea; porfiria; lupus eritematoso sistemico; sindrome emolitico-uremica; corea di Sydenham, herpes gestationis, perdita dell'udito da otosclerosi.

---

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

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

Sebbene i contraccettivi orali combinati possano avere un effetto sulla resistenza periferica all'insulina e sulla tolleranza al glucosio, non ci sono prove della necessità di modificare il regime terapeutico nelle donne diabetiche che usano contraccettivi orali combinati a basso dosaggio (contenenti <0,05 mg di etinilestradiolo). Tuttavia, le donne diabetiche devono essere tenute sotto attenta osservazione, specialmente all'inizio del trattamento con contraccettivi orali combinati.

Durante l'uso di contraccettivi orali combinati è stato segnalato peggioramento della depressione endogena, dell'epilessia, del morbo di Crohn e della colite ulcerosa.

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.

Occasionalmente può verificarsi cloasma, specialmente nelle donne con una storia di cloasma gravidico. Le donne con tendenza al cloasma devono evitare l'esposizione al sole o ai raggi ultravioletti durante il trattamento con contraccettivi orali combinati.

Gli estrogeni possono causare ritenzione idrica e quindi le donne con disfunzione renale o cardiaca devono essere seguite accuratamente. Le donne con insufficienza renale terminale devono essere tenute sotto attenta osservazione, perché il livello degli estrogeni circolanti può aumentare dopo somministrazione di Klaira.

Questo medicinale contiene non più di 50 mg di lattosio per compressa. Le pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio, che seguono una dieta senza lattosio, devono tenere conto di questa quantità.

### **Esami/visite mediche**

Prima di iniziare o riprendere l'uso di Klaira 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 Klaira 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.

### **Ridotta efficacia**

L'efficacia dei contraccettivi orali combinati può ridursi nei seguenti casi: dimenticanza di assumere delle compresse attive (vedere paragrafo 4.2), disturbi gastro-intestinali durante il periodo di assunzione delle compresse attive (vedere paragrafo 4.2) o terapie farmacologiche concomitanti (vedere paragrafo 4.5).

### **Controllo del ciclo**

Con tutti i contraccettivi orali combinati 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.

Sulla base dei diari delle pazienti di uno studio clinico comparativo, la percentuale di donne per ciclo che presentavano sanguinamenti intermestruali era del 10-18% per le utilizzatrici di Klaira.

Durante l'utilizzo di Klaira può verificarsi amenorrea anche in assenza di gravidanza. Sulla base dei diari delle pazienti, l'amenorrea si verifica in circa il 15% dei cicli.

Se l'assunzione di Klaira è avvenuta secondo le indicazioni riportate nel paragrafo 4.2, è improbabile che la donna sia incinta. Se l'assunzione di Klaira non è avvenuta secondo queste indicazioni prima della mancata mestruazione da sospensione, oppure se non compaiono le mestruazioni per due cicli consecutivi, è necessario escludere una gravidanza prima di proseguire l'uso di Klaira.

Se le perdite ematiche irregolari persistono o si presentano dopo cicli precedentemente regolari, è necessario prendere in considerazione cause non ormonali ed è indicato intraprendere adeguate misure diagnostiche per escludere forme maligne o una gravidanza. Tali misure possono comprendere il raschiamento.

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

Nota: per identificare potenziali interazioni si deve consultare il riassunto delle caratteristiche del prodotto del farmaco concomitante.

Sono stati effettuati studi di interazione solo negli adulti.

---

In letteratura sono state riportate le seguenti interazioni per i contraccettivi orali combinati in generale o sono state studiate negli studi clinici con Klaira.

- **Effetti di altri medicinali su Klaira**

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

#### Gestione

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.

#### Trattamento a breve termine

Le donne sottoposte a trattamenti con induttori enzimatici 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 periodo di assunzione concomitante del farmaco e nei 28 giorni successivi alla sospensione della terapia. Se la terapia prosegue anche dopo la fine delle compresse attive della confezione di contraccettivo orale combinato, le compresse di placebo devono essere eliminate e dovrà essere iniziata la successiva confezione di contraccettivo orale combinato.

#### Trattamento a lungo termine

Alle donne sottoposte a trattamenti a lungo termine con induttori enzimatici epatici si consiglia un altro metodo di contraccezione affidabile e non ormonale.

*Sostanze che aumentano la clearance dei contraccettivi orali combinati (efficacia diminuita dei contraccettivi orali combinati da parte di induttori enzimatici) ad esempio:*

Barbiturici, carbamazepina, fenitoina, primidone, rifampicina, il farmaco per l'HIV ritonavir, nevirapina ed efavirenz e possibilmente anche felbamato, griseofulvina, ossicarbazepina, topiramato e prodotti contenenti "Erba di S. Giovanni" (*Hypericum perforatum*).

In uno studio clinico, la rifampicina, potente induttore del citocromo P450 (CYP) 3A4, ha dato luogo ad una significativa diminuzione delle concentrazioni allo stato stazionario e dell'esposizione sistemica al dienogest e all'estradiolo. L'AUC (0-24 ore) del dienogest e dell'estradiolo allo stato stazionario erano diminuiti rispettivamente del 83% e 44%.

*Sostanze con effetto variabile sulla clearance dei contraccettivi orali combinati:*

---

Quando sono co-somministrati con i contraccettivi orali combinati, le combinazioni di inibitori delle proteasi HIV e gli inibitori della trascrittasi inversa non nucleosidici, comprese le combinazioni con gli inibitori HCV, possono aumentare o diminuire le concentrazioni plasmatiche di estrogeni o progestinici. L'effetto netto di questi cambiamenti in alcuni casi può essere clinicamente rilevante.

Di conseguenza, le informazioni prescrittive relative a farmaci concomitanti HIV/HCV devono essere consultate per identificare le potenziali interazioni e qualsiasi raccomandazione relativa. In caso di dubbi, la donna sottoposta a terapia con gli inibitori delle proteasi o gli inibitori della trascrittasi inversa non nucleosidici deve utilizzare un metodo contraccettivo di barriera.

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

Il dienogest è un substrato del CYP3A4

La rilevanza clinica delle interazioni potenziali con inibitori enzimatici rimane sconosciuta.

La somministrazione concomitante di potenti inibitori del CYP3A4 può aumentare le concentrazioni plasmatiche di estrogeni, di progestinici o di entrambi.

- La somministrazione concomitante al potente inibitore del CYP3A4 il ketoconazolo, ha determinato un aumento dell'AUC (0-24 ore) del dienogest e dell'estradiolo allo stato stazionario rispettivamente di 2,9 e 1,6 volte. La somministrazione concomitante dell'inibitore moderato eritromicina, ha determinato un aumento dell'AUC (0-24 ore) del dienogest e dell'estradiolo allo stato stazionario rispettivamente pari a 1,6 e 1,3 volte.

- **Effetti di Klaira su altri medicinali**

I contraccettivi orali possono influenzare il metabolismo di alcuni altri principi attivi. Di conseguenza, le concentrazioni plasmatiche e tissutali possono sia aumentare (ad esempio, ciclosporina) sia diminuire (ad esempio lamotrigina).

La farmacocinetica della nifedipina non è stata influenzata dalla somministrazione concomitante di 2 mg di dienogest + 0,03 mg di etinilestradiolo, confermando così i risultati degli studi in vitro, che indicano che l'inibizione degli enzimi del CYP da parte di Klaira è improbabile alla dose terapeutica.

- **Altre forme di interazione**

Esami di laboratorio

L'uso di steroidi ad azione contraccettiva può influenzare i risultati di alcuni esami di laboratorio, fra cui i parametri biochimici relativi alla



---

funzionalità epatica, tiroidea, surrenalica e renale, i livelli plasmatici di proteine (trasportatrici), quali ad es. la globulina legante i corticosteroidi e le frazioni lipidiche/lipoproteiche, i parametri del metabolismo dei carboidrati e i parametri della coagulazione e della fibrinolisi. Le variazioni generalmente rimangono entro i limiti di norma del laboratorio.

#### 4.6 **Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Gravidanza

Klaira non deve essere usato durante la gravidanza.

Nel caso di insorgenza di una gravidanza durante l'utilizzo di Klaira, l'ulteriore assunzione deve essere immediatamente sospesa. Tuttavia, ampi studi epidemiologici con contraccettivi orali combinati contenenti etinilestradiolo non hanno rivelato un aumento del rischio di malformazioni in bambini nati da donne che avevano fatto uso di contraccettivi orali combinati precedentemente alla gravidanza, né effetti teratogeni in caso di assunzione accidentale di contraccettivi orali combinati durante la gravidanza. Studi sull'animale non indicano un rischio di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

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

##### Allattamento

L'allattamento può essere influenzato dai contraccettivi orali combinati, in quanto questi possono fare diminuire la quantità ed alterare la composizione del latte materno. Quindi, l'uso dei contraccettivi orali combinati non deve essere raccomandato fino a quando lo svezzamento non sia stato completato. Piccole quantità di steroidi contraccettivi e/o dei loro metaboliti possono essere escreti nel latte materno e possono influire sul neonato.

##### Fertilità

Klaira è indicata per prevenire la gravidanza. Per informazioni riguardo il ritorno alla fertilità, vedere il paragrafo 5.1.

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

Non sono stati effettuati studi sugli effetti di Klaira sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Non sono stati osservati effetti sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari in utilizzatrici di contraccettivi orali combinati.

#### 4.8 **Effetti indesiderati**

Riepilogo del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comunemente riportate quando Klaira viene utilizzato come contraccettivo orale o nel trattamento dei flussi mestruali abbondanti, in assenza di patologia organica, nelle donne che desiderano ricorrere alla contraccezione orale sono acne, fastidio al seno, cefalea, sanguinamenti intermestruali, nausea ed aumento di peso.

Le reazioni avverse gravi sono il tromboembolismo arterioso e venoso che vengono trattati nel paragrafo 4.4.

#### Lista tabellare delle reazioni avverse

La tabella sottostante riporta le reazioni avverse (ARs) classificate per sistemi e organi secondo MedDRA (MedDRA SOC). L'elenco contiene il termine MedDRA (versione 12.0) più adeguato per descrivere una determinata reazione avversa. I sintomi o le condizioni correlate non sono elencati, ma vanno ugualmente considerati.

Le frequenze sono basate su dati derivanti dagli studi clinici. Le reazioni avverse sono state registrate in 5 studi clinici di fase III (n=2266 donne a rischio per gravidanza, n=264 donne con emorragia disfunzionale dell'utero, in assenza di patologia organica, che desideravano ricorrere alla contraccezione orale) e sono state ritenute avere almeno un possibile nesso di causalità con l'uso di Klaira. Tutte le ADRs elencate nella categoria "rare", si sono verificate in 1-2 volontarie, con una frequenza <0,1%.

N=2530 donne (100,0%)

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Comune (≥1/100, &lt;1/10)</b>	<b>Non comune (≥1/1000, &lt;1/100)</b>	<b>Raro (≥1/10000, &lt;1/1000)</b>
Infezioni ed infestazioni		infezione fungina, infezione micotica vulvovaginale <sup>1</sup> , infezione vaginale	candidiasi, herpes orale, malattia infiammatoria pelvica, presunta sindrome dell'istoplasmosi oculare, tinea versicolor, infezione delle vie urinarie, vaginite batterica,
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		aumento dell'appetito	ritenzione idrica, ipertrigliceridemia
Disturbi psichiatrici		depressione/umore depresso, alterazione delle emozioni <sup>2</sup> , insonnia, diminuzione della libido <sup>3</sup> , disturbo mentale,	aggressività, ansia, disforia, aumento della libido, nervosismo, incubo, irrequietezza, disturbo del

		cambiamento dell'umore <sup>4</sup>	sonno, stress
Patologie del sistema nervoso	cefalea <sup>5</sup>	capogiro, emicrania <sup>6</sup>	disturbo dell'attenzione, parestesia, vertigine
Patologie dell'occhio			intolleranza alle lenti a contatto, secchezza oculare, gonfiore oculare
Patologie cardiache			infarto del miocardio, palpitazioni
Patologie vascolari		vampate di calore, ipertensione,	vene varicose sanguinanti, tromboembolismo venoso (TEV), tromboembolismo arterioso (TEA), tromboembolismo venoso, ipotensione, flebite superficiale dolore alle vene
Patologie gastrointestinali	dolore addominale <sup>7</sup> , nausea	diarrea, vomito	stipsi, bocca secca, dispepsia, malattia da reflusso gastroesofageo,
Patologie epatobiliari		aumento degli enzimi epatici <sup>8</sup>	iperplasia nodulare focale del fegato, colecistite cronica

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Comune (≥1/100, &lt;1-/10)</b>	<b>Non comune (≥1/1000, &lt;1/100)</b>	<b>Raro (≥1/10000, &lt;1/1000)</b>
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	acne <sup>9</sup>	alopecia, iperidrosi prurito <sup>10</sup> , eruzione cutanea <sup>11</sup>	Reazione allergica cutanea <sup>12</sup> , cloasma, dermatite, irsutismo, ipertricosi, neurodermatite, disturbo della pigmentazione, seborrea, patologia della cute <sup>13</sup>
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		spasmi muscolari	dolore dorsale, dolore alla mascella, sensazione di pesantezza
Patologie renali e urinarie			dolore alle vie urinarie
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	amenorrea, fastidio al seno <sup>14</sup> , dismenorrea, sanguinamenti intermestruali (metrorragia) <sup>15</sup>	ingrossamento del seno <sup>16</sup> , nodulo mammario, displasia della cervice, emorragia disfunzionale dell'utero, dispareunia, mastopatia fibrocistica, menorragia, disturbo mestruale, ciste ovarica, dolore pelvico, sindrome premestruale, leiomioma uterino, spasmo uterino, sanguinamento uterino/vaginale incluso lo spotting <sup>17</sup> , secrezione vaginale,	sanguinamento anormale da interruzione, neoplasia mammaria benigna, carcinoma mammario in situ, ciste mammaria, secrezione mammaria, polipo cervicale, eritema cervicale, sanguinamento coitale, galattorrea, secrezione genitale, ipomenorrea, ritardo mestruale, rottura di ciste

		secchezza vulvovaginale	ovarica, perdite vaginali maleodoranti, sensazione di bruciore vulvovaginale, fastidio vulvovaginale
Patologie del sistema emolinfopoietico			linfadenopatia
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			asma, dispnea, epistassi
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		affaticamento, irritabilità, edema <sup>18</sup>	dolore toracico, malessere, piresia
Esami diagnostici	aumento di peso	diminuzione di peso, cambiamenti della pressione arteriosa <sup>19</sup>	striscio cervicale anormale

<sup>1</sup> inclusi candidiasi vulvovaginale e fungo cervicale identificato in un campione

<sup>2</sup> inclusi pianto e labilità affettiva

<sup>3</sup> inclusa perdita della libido

<sup>4</sup> inclusi umore alterato e sbalzi di umore

<sup>5</sup> incluse cefalea tensiva e cefalea sinusale

<sup>6</sup> incluse emicrania con aura ed emicrania senza aura

<sup>7</sup> inclusi distensione addominale, dolore addominale superiore, dolore addominale inferiore

<sup>8</sup> inclusi aumento dell'alanina aminotransferasi, aumento dell'aspartato aminotransferasi, aumento della gammaglutamiltransferasi

<sup>9</sup> inclusa acne pustolosa

<sup>10</sup> inclusi prurito generalizzato ed eruzione cutanea pruriginosa

<sup>11</sup> incluso eruzione cutanea maculare

<sup>12</sup> incluse dermatite allergica e orticaria

<sup>13</sup> inclusa tensione della cute

<sup>14</sup> inclusi dolore al seno, dolorabilità mammaria, disturbo e dolore al capezzolo

<sup>15</sup> inclusa mestruazione irregolare

<sup>16</sup> incluso gonfiore del seno

<sup>17</sup> incluse emorragia vaginale, emorragia genitale ed emorragia uterina

<sup>18</sup> incluso edema periferico

---

<sup>19</sup> inclusi aumento della pressione arteriosa, e diminuzione della pressione arteriosa

#### 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.

Il verificarsi di amenorrea e sanguinamenti intramestruali, sulla base dei diari delle pazienti, è riassunto nel paragrafo 4.4 *“Controllo del ciclo”*.

Nelle donne che usano contraccettivi orali combinati sono stati segnalati i seguenti eventi avversi gravi, discussi nel paragrafo 4.4 *“Avvertenze speciali e precauzioni d’impiego”*:

- Tumori
- la frequenza di diagnosi del cancro al seno è leggermente aumentata tra le utilizzatrici di contraccettivi orali combinati. Poiché il cancro al seno è raro nelle donne al di sotto dei 40 anni di età il numero in eccesso risulta piccolo in relazione al rischio complessivo di cancro al seno. Il nesso causale con i contraccettivi orali combinati è sconosciuto. Per ulteriori informazioni vedere i paragrafi 4.3 e 4.4.
- tumori epatici;
- Altre condizioni:
  - eritema nodoso, eritema multiforme
  - secrezione mammaria
  - ipertensione
- insorgenza o peggioramento di condizioni per le quali l’associazione con contraccettivi orali combinati non è conclusiva: morbo di Crohn, colite ulcerosa, epilessia, emicrania, mioma uterino, porfiria, lupus eritematoso sistemico, herpes gestationis, corea di Sydenham, sindrome emolitico-uremica, ittero colestatico;
- Nelle donne con angioedema ereditario gli estrogeni esogeni possono indurre o esacerbare i sintomi dell’angioedema;
- disturbi cronici o acuti della funzione epatica possono richiedere l’interruzione della somministrazione dei contraccettivi orali combinati fino a che i marker della funzionalità epatica siano ritornati nei limiti di norma;
- cloasma;
- Ipersensibilità (inclusi i sintomi quali rash, orticaria)

#### Interazioni

L’interazione tra contraccettivi orali ed altri farmaci (induttori enzimatici) può causare sanguinamento da rottura e/o insuccesso della contraccezione stessa (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 <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>

#### **4.9 Sovradosaggio**

Non sono stati riportati effetti dannosi gravi da sovradosaggio. I sintomi che possono verificarsi in caso di assunzione di un sovradosaggio di compresse attive sono: nausea, vomito e, nelle ragazze giovani, lievi perdite ematiche. Non vi sono antidoti e il trattamento deve essere sintomatico.

### **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

#### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: preparati sequenziali estro-progestinici.

Codice ATC: G03AB08.

Negli studi clinici eseguiti con Klaira nell'Unione Europea e negli USA/Canada sono stati calcolati i seguenti indici di Pearl:

Indice di Pearl (18-50 anni)

Fallimento del metodo: 0,42 (limite superiore IC 95% 0,77)

Errore dell'utilizzatrice + fallimento del metodo: 0,79 (limite superiore IC 95% 1,23)

Indice di Pearl (18-35 anni)

Fallimento del metodo: 0,51 (limite superiore IC 95% 0,97)

Errore dell'utilizzatrice + fallimento del metodo: 1,01 (limite superiore IC 95% 1,59)

L'effetto contraccettivo dei contraccettivi orali combinati è basato sull'interazione di diversi fattori, i principali dei quali sono l'inibizione dell'ovulazione, i cambiamenti del muco cervicale e i cambiamenti dell'endometrio.

In uno studio di inibizione di 3 cicli di ovulazione il trattamento con Klaira ha portato alla soppressione dello sviluppo follicolare nella maggioranza delle donne. Durante il ciclo di post-trattamento l'attività ovarica è tornata ai livelli di pre-trattamento.

Klaira è formulato con un dosaggio di estrogeno decrescente ed un dosaggio di progestinico crescente. Questo regime può essere usato per trattare i flussi mestruali abbondanti in assenza di patologia organica, disturbo talvolta indicato come emorragia disfunzionale dell'utero (DUB).

Per valutare la sicurezza e l'efficacia di Klaira in donne con sintomi di DUB che desideravano ricorrere alla contraccezione orale, sono stati condotti

---

due studi multicentrici, randomizzati, in doppio cieco, dal disegno simile. Complessivamente, 269 donne sono state randomizzate per il trattamento con Klaira e 152 con placebo.

Dopo 6 mesi di trattamento, si è osservata una diminuzione della mediana relativa alla perdita ematica mestruale (MBL) dell'88%, da 142 mL a 17 mL, nel gruppo Klaira, contro il 24%, da 154 mL a 117 mL, del gruppo placebo.

Dopo 6 mesi di trattamento, la percentuale di donne che erano completamente guarite dai sintomi di DUB era del 29% nel gruppo Klaira, contro il 2% nel gruppo placebo.

L'estrogeno presente in Klaira è l'estradiolo valerato, un estere del 17 $\beta$ -estradiolo naturale umano (1 mg di estradiolo valerato corrisponde a 0,76 mg di 17 $\beta$ -estradiolo). Questo estrogeno differisce dagli estrogeni utilizzati normalmente nei contraccettivi orali combinati, che sono l'etinilestradiolo o il suo pro-farmaco mestranolo, per la mancanza di un gruppo etinile in posizione 17 $\alpha$ .

Il dienogest è un derivato del nortestosterone privo di attività androgena, ma dotato anzi di un'attività antiandrogena pari a circa un terzo rispetto a quella del ciproterone acetato. Il dienogest si lega al recettore del progesterone dell'utero umano con solo il 10% dell'affinità relativa del progesterone. Nonostante la sua bassa affinità per il recettore del progesterone, il dienogest ha un potente effetto progestinico in vivo. Il dienogest non ha una significativa attività androgena, mineralcorticoide o glucocorticoide in vivo.

L'istologia dell'endometrio è stata studiata in un sottogruppo di donne (n=218) in uno studio clinico, dopo 20 cicli di trattamento. Non sono state riscontrate anomalie.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

- Dienogest

### Assorbimento

Dopo somministrazione orale il dienogest viene assorbito rapidamente e quasi completamente. Dopo somministrazione orale di una compressa di Klaira contenente 2 mg di estradiolo valerato e 3 mg di dienogest, livelli serici massimi di 90,5 ng/ml vengono raggiunti in circa 1 ora. La biodisponibilità è di circa il 91%. La farmacocinetica del dienogest è proporzionale alla dose entro l'intervallo di 1-8 mg.

L'assunzione concomitante di cibo non ha un effetto clinicamente rilevante sulla velocità o sull'entità dell'assorbimento.

### Distribuzione

Una frazione relativamente alta, pari al 10%, è presente nel plasma in forma libera, mentre circa il 90% è legato in modo aspecifico all'albumina. Il dienogest non si lega alle proteine specifiche di trasporto SHBG e CBG. Il



volume di distribuzione allo stato stazionario ( $V_{d,ss}$ ) del dienogest è di 46 l dopo somministrazione endovenosa di 85  $\mu\text{g}$   $^3\text{H}$ -dienogest.

#### Biotrasformazione

Il dienogest viene quasi completamente metabolizzato attraverso le vie metaboliche già note per gli steroidi (idrossilazione, coniugazione), principalmente dal CYP3A4. I metaboliti farmacologicamente inattivi sono escreti rapidamente, per cui il dienogest risulta essere la maggiore frazione presente nel plasma, rappresentando circa il 50% dei composti derivati dal dienogest in circolo.

La clearance totale dopo somministrazione endovenosa di  $^3\text{H}$ -dienogest è risultata pari a 5,1 l/h.

#### Eliminazione

L'emivita plasmatica del dienogest è di circa 11 ore. Il dienogest è ampiamente metabolizzato e solo l'1% del farmaco è escreto immutato. Il rapporto di escrezione urinaria/fecale è di circa 3:1 dopo somministrazione orale di 0,1 mg/kg. A seguito di somministrazione orale, il 42% della dose è eliminata entro le prime 24 ore e il 63% entro 6 giorni per escrezione renale. Complessivamente, l'86% della dose è escreto con le urine e le feci dopo 6 giorni.

#### Condizioni allo stato stazionario

La farmacocinetica del dienogest non è influenzata dai livelli di SHBG. Lo stato stazionario viene raggiunto dopo 3 giorni a dosaggio costante di 3 mg di dienogest in associazione con 2 mg di estradiolo valerato. Le concentrazioni sieriche di dienogest minima, massima e media allo stato stazionario sono rispettivamente di 11,8 ng/ml, 82,9 ng/ml e 33,7 ng/ml. Il rapporto medio di accumulo per l'AUC (0-24 ore) è risultato pari a 1,24.

- Estradiolo valerato

#### Assorbimento

Dopo somministrazione orale, l'estradiolo valerato viene assorbito completamente. La scissione a estradiolo e acido valerico avviene durante l'assorbimento dalla mucosa intestinale o nel corso del primo passaggio epatico. Questo dà luogo a un aumento dell'estradiolo e dei suoi metaboliti estrone ed estriolo. Una concentrazione sierica massima di estradiolo di 70,6 pg/ml viene raggiunta tra 1,5 e 12 ore dopo una singola ingestione della compressa contenente 3 mg di estradiolo valerato il giorno 1.

#### Biotrasformazione

L'acido valerico viene metabolizzato molto rapidamente. Dopo somministrazione orale circa il 3% della dose è direttamente biodisponibile come estradiolo. L'estradiolo è soggetto ad un marcato effetto di primo passaggio e una parte considerevole della dose somministrata è già metabolizzata nella mucosa gastrointestinale. Insieme con il metabolismo presistemico nel fegato, circa il 95% della dose somministrata per via orale è metabolizzato prima di raggiungere la circolazione sistemica. I principali metaboliti sono l'estrone, l'estrone solfato e l'estrone glucuronide.

#### Distribuzione

Nel siero, il 38% dell'estradiolo è legato alla SHBG, il 60% all'albumina ed il 2-3% circola in forma libera. L'estradiolo ha una moderata attività di induzione sulle concentrazioni sieriche di SHBG, dose-dipendente. Al giorno 21 del ciclo di trattamento, la SHBG è di circa il 148% rispetto al valore basale, e diminuisce a circa il 141% del basale al giorno 28 (fine

della fase placebo). Dopo somministrazione endovenosa, è stato determinato un volume di distribuzione apparente di circa 1,2 l/kg.

#### Eliminazione

L'emivita plasmatica dell'estradiolo circolante è di circa 90 min. Dopo somministrazione orale, la situazione è completamente differente. A causa dell'ampio pool circolante di estrogeni solfati e glucuronidi e del circolo enteropatico, l'emivita terminale dell'estradiolo rappresenta un parametro composito, che dipende da tutti questi processi ed è nell'intervallo di circa 13-20 ore.

L'estradiolo e i suoi metaboliti vengono escreti principalmente nelle urine. Circa il 10% è escreto nelle feci.

#### Condizioni allo stato stazionario

La farmacocinetica dell'estradiolo è influenzata dai livelli di SHBG. Nelle donne giovani, i livelli di estradiolo misurati nel plasma sono il risultato dell'estradiolo endogeno e di quello generato da Klaira. Durante la fase di trattamento di 2 mg estradiolo valerato e 3 mg di dienogest, le concentrazioni sieriche massima e media di estradiolo allo stato stazionario sono rispettivamente di 66,0 pg/ml e 51,6 pg/ml. Nel corso del ciclo di 28 giorni, vengono mantenute concentrazioni minime di estradiolo stabili, che variano tra 28,7 pg/ml e 64,7 pg/ml.

#### Popolazioni particolari

La farmacocinetica di Klaira non è stata studiata in pazienti con insufficienza renale o epatica.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità a dosi ripetute, genotossicità, tossicità riproduttiva.

Uno studio sulla cancerogenicità con dienogest nel topo ed uno studio più limitato nel ratto non hanno mostrato un aumento di tumori.

Tuttavia, si deve comunque tenere presente che, a causa della loro azione ormonale, gli steroidi sessuali possono promuovere la crescita di alcuni tessuti e tumori ormone-dipendenti.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Compresa rivestita con film attiva

#### Compresa rivestita con film placebo

#### *Nucleo della compressa*

Lattosio monoidrato

Lattosio monoidrato

Amido di mais

Amido di mais

Amido di mais pregelatinizzato

Povidone K25 (E1201)

Povidone K25 (E1201)

Magnesio stearato (E470b)

Magnesio stearato (E470b)

#### *Rivestimento con film della compressa*

Ipromellosa tipo 2910 (E464)

Ipromellosa tipo 2910 (E464)

Macrogol 6000  
Talco (E553b)  
Titanio diossido (E171)  
Ferro ossido rosso (E172)  
e/o  
Ferro ossido giallo (E172)

Talco (E553b)  
Titanio diossido (E171)

## 6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

## 6.3 Periodo di validità

5 anni.

## 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione di conservazione.

## 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC/alluminio trasparente in una confezione calendario di cartone.

Confezioni da:

1x28 compresse.

3x28 compresse.

6x28 compresse.

Ogni confezione calendario (28 compresse rivestite con film) contiene nel seguente ordine: 2 compresse giallo-scuro, 5 compresse rosse, 17 compresse giallo chiaro, 2 compresse rosso-scuro e 2 compresse bianche.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## 6.6 Speciali precauzioni per lo smaltimento

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

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

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

1x28 compresse rivestite con film AIC n. 038900015

3x28 compresse rivestite con film AIC n. 038900027

6x28 compresse rivestite con film AIC n. 038900039

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

15 maggio 2009/03 novembre 2013

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

27

KLAIRA SmPC 08a (12314) 9 a (14760)

pagina 27 di 28

---

Agenzia Italiana del Farmaco