

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

TRIMINULET
0,050 mg + 0,03 mg
0,070 mg + 0,04 mg
0,100 mg + 0,03 mg
compresse rivestite

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita di colore beige contiene:
gestodene 0,050 mg, etinilestradiolo 0,03 mg;

ogni compressa rivestita di colore marrone scuro contiene:
gestodene 0,070 mg, etinilestradiolo 0,04 mg;

ogni compressa rivestita di colore bianco contiene:
gestodene 0,100 mg; etinilestradiolo 0,03 mg.

Eccipienti con effetti noti: **lattosio, saccarosio**.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite per uso orale.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Prevenzione del concepimento.

La decisione di prescrivere TRIMINULET 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 TRIMINULET e quello associato ad altri contraccettivi orali combinati (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

MODALITÀ DI ASSUNZIONE

La confezione-calendario di TRIMINULET contiene tre tipi di compresse di colore diverso:

- sei compresse di colore beige numerate da 1 a 6
- cinque compresse di colore marrone scuro numerate da 7 a 11
- dieci compresse di colore bianco da 12 a 21.

Deve essere presa una compressa al giorno per 21 giorni consecutivi iniziando dalla compressa contrassegnata dal numero "1", seguita da una sospensione dell'assunzione di 7 giorni. Continuare, quindi, a prendere una compressa al giorno seguendo l'ordine numerico come indicato dalle frecce, fino al termine della confezione (compressa 21).

È indispensabile che le compresse vengano assunte nella successione esatta indicata dalla numerazione e dalle frecce.

Le compresse vanno ingerite senza masticare, ogni giorno, possibilmente sempre alla stessa ora, preferibilmente dopo il pasto serale.

Dopo aver preso tutte le 21 compresse, si deve sospendere l'assunzione per 7 giorni.

Un sanguinamento da interruzione di solito inizia 2 o 3 giorni dopo l'ultima compressa e può non essere terminato prima che la successiva confezione venga iniziata.

Ogni successiva confezione viene iniziata il giorno dopo l'intervallo libero da compresse.

Questo significa che la seconda confezione di TRIMINULET verrà iniziata esattamente nello stesso giorno della settimana in cui era stata iniziata la prima confezione, quattro settimane prima.

MODALITÀ DI INIZIO DEL TRATTAMENTO

Nessun trattamento contraccettivo ormonale nel mese precedente

L'assunzione delle compresse di TRIMINULET deve iniziare il 1° giorno del ciclo mestruale naturale (cioè il primo giorno della mestruazione). È possibile iniziare TRIMINULET anche tra il 2° e 5° giorno del ciclo ma, in questo caso, durante il primo ciclo si raccomanda di impiegare anche un metodo contraccettivo non ormonale di barriera (ad esempio profilattico o spermicida) nei primi sette giorni di assunzione delle compresse di TRIMINULET.

Passaggio da un altro contraccettivo orale di tipo combinato

La prima compressa di TRIMINULET 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 orale.

Passaggio da un contraccettivo a base di solo progestinico (minipillola, impianto, dispositivo intrauterino o preparato per iniezione)

È possibile cambiare in qualunque momento se si proviene dalla minipillola, e l'assunzione di TRIMINULET deve cominciare il giorno successivo. Nel caso di un impianto l'assunzione di TRIMINULET deve cominciare nello stesso giorno nel quale l'impianto di solo progestinico o un dispositivo intrauterino di solo progestinico viene rimosso o, nel caso di un preparato iniettabile di solo progestinico, 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 per i primi sette giorni d'assunzione delle compresse di TRIMINULET.

Dopo un aborto al primo trimestre

È possibile iniziare il trattamento con TRIMINULET immediatamente senza bisogno di ulteriori misure contraccettive.

Dopo un parto o un aborto al secondo trimestre

Poiché il periodo immediatamente successivo al parto è associato ad un aumentato rischio di tromboembolia, l'assunzione di TRIMINULET non deve cominciare prima del 21°-28° giorno dopo il parto nelle madri che non allattano o dopo un aborto al secondo trimestre. La donna deve essere avvertita di utilizzare anche un metodo contraccettivo non ormonale nei primi sette giorni d'assunzione di TRIMINULET. Tuttavia, se nel frattempo fossero intercorsi rapporti sessuali, prima di iniziare effettivamente l'assunzione di TRIMINULET, si deve escludere una gravidanza o si deve attendere la comparsa della prima mestruazione (vedere paragrafi 4.4 "Tromboembolismo" e 4.6).

ASSUNZIONE IRREGOLARE DELLE COMPRESSE

La protezione contraccettiva può diminuire se si dimentica di assumere le 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 dall'ora abituale, la protezione contraccettiva non risulta ridotta. La compressa dimenticata deve essere

presa non appena ci si accorge della dimenticanza e le compresse successive devono essere assunte all'ora consueta.

Se il ritardo nell'assunzione di una qualunque compressa è superiore alle 12 ore dall'ora usuale o se non sono assunte 2 o più compresse attive, la protezione contraccettiva non è più assicurata. Di conseguenza nella pratica quotidiana possono essere dati i seguenti suggerimenti.

Prima settimana

L'ultima compressa dimenticata deve essere presa non appena ci si accorge della dimenticanza, anche se questo significa assumere due compresse nello stesso giorno. Le compresse successive devono essere assunte all'ora consueta. Inoltre, nei successivi 7 giorni deve essere utilizzato un metodo contraccettivo non ormonale (es. preservativo). Se durante la settimana precedente, sono intercorsi rapporti sessuali, si deve prendere in considerazione la possibilità di gravidanza. Maggiore è il numero di compresse dimenticate e più ravvicinato è l'intervallo libero da pillola, maggiore è il rischio di una gravidanza.

Seconda settimana

L'ultima compressa dimenticata deve essere presa non appena ci si accorge della dimenticanza, anche se questo significa assumere due compresse in un giorno contemporaneamente. Le compresse successive devono essere assunte all'ora consueta. Non è necessario impiegare alcun metodo contraccettivo, a condizione che, nei 7 giorni precedenti la prima compressa dimenticata, le compresse siano state assunte correttamente; tuttavia, in caso contrario o se la compressa dimenticata è 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 ci si accorge della dimenticanza, anche se questo significa assumere due compresse nello stesso giorno. Le compresse successive devono essere assunte all'ora consueta. 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 intermestruale.
2. Si può anche raccomandare di sospendere l'assunzione delle compresse della confezione in corso. Si deve quindi osservare un intervallo libero da pillola che duri fino a 7 giorni, compresi quelli nei quali sono state dimenticate compresse, e poi proseguire con una nuova confezione. Qualora siano state dimenticate compresse e, nel primo regolare intervallo libero da pillola non si presenti emorragia da sospensione, bisogna considerare l'eventualità di una gravidanza in atto.

RACCOMANDAZIONI IN CASO DI VOMITO E/O DIARREA

Se entro 3-4 ore dall'assunzione della compressa si verifica vomito o diarrea, l'assorbimento delle compresse può risultare incompleto. È richiesto l'utilizzo di compresse da una nuova confezione, così come sopra descritto. Fare riferimento alle raccomandazioni illustrate nel paragrafo "ASSUNZIONE IRREGOLARE DELLE COMPRESSE". Se non si vuole modificare il consueto schema posologico, si deve prendere una o più compresse extra necessarie da una nuova confezione.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia dei contraccettivi orali combinati è stata stabilita nelle donne in età riproduttiva. L'uso di questi farmaci prima del menarca non è indicato.

4.3 Controindicazioni

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

- Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1;
- Presenza o rischio di tromboembolia venosa (TEV):
 - Tromboembolia venosa – TEV in corso (con assunzione di anticoagulanti) o pregressa (ad es. trombosi venosa profonda [TVP] o embolia polmonare [EP])
 - Predisposizione ereditaria o acquisita nota alla tromboembolia venosa, come resistenza alla proteina C attivata (incluso fattore V di Leiden), carenza di antitrombina III, carenza di proteina C, carenza di proteina S
 - Intervento chirurgico maggiore con immobilizzazione prolungata (vedere paragrafo 4.4)
 - Rischio elevato di tromboembolia venosa dovuti 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 (transientischaemicattack, 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
 - disturbi cardiovascolari: ipertensione, storia di ipertensione, malattie correlate all'ipertensione o malattie renali, patologia coronarica, valvulopatia, disturbi del ritmo che possono originare trombi;
- patologia oftalmica di origine vascolare;
 - grave malattia epatica, in atto o pregressa, fino a quando i valori della funzionalità epatica non sono tornati alla norma;
- pancreatite in atto o pregressa se associata a grave ipertrigliceridemia;
- tumori epatici, in atto o pregressi, benigni o maligni;
 - patologie maligne, accertate o sospette, degli organi genitali (carcinoma dell'endometrio) o delle mammelle, se ormono-dipendenti;
 - ittero colestatico gravidico o ittero ad un precedente utilizzo di contraccettivi orali combinati;
- emorragia vaginale di natura non accertata;
- gravidanza accertata o sospetta;
- associazione con Ritonavir.

La presenza di uno o più fattori di rischio di trombosi venosa o arteriosa può costituire una controindicazione all'uso (vedere paragrafo 4.4).

Qualora durante l'impiego del contraccettivo orale compaia per la prima volta una qualunque di queste condizioni, l'assunzione del preparato deve essere immediatamente interrotta.

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

AVVERTENZE

Il fumo di sigarette aumenta il rischio di gravi effetti collaterali cardiovascolari associati all'utilizzo di contraccettivi orali combinati. Tale rischio aumenta con l'età e con il numero di sigarette fumate (15 o più sigarette al giorno), ed è più marcato nelle donne con più di 35 anni d'età. Alle donne che utilizzano contraccettivi orali combinati deve essere fermamente raccomandato di non fumare.

I contraccettivi orali combinati devono essere somministrati non prima di 28 giorni dopo il parto in una donna che non allatta o dopo un aborto al secondo trimestre.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti

TRIMINULET 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.

TRIMINULET 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.

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

TRIMINULET contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

Rischio di trombembolia 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 TRIMINULET 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 TRIMINULET, 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.**

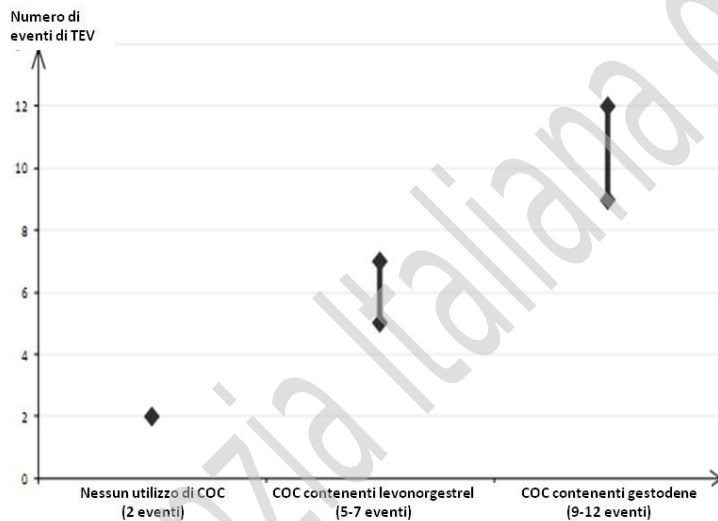
Circa 2 donne su 10.000 che non usano un COC e che non sono in gravidanza, svilupperanno una TEV in un periodo di un anno. In una singola donna, però, il rischio può essere molto superiore, a seconda dei suoi fattori di rischio sottostanti (vedere oltre).

Si stima¹ 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 6² 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.

Numero di eventi di TEV per 10.000 donne in un anno



Molto raramente in donne che usano contraccettivi ormonali combinati sono stati segnalati 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).

TRIMINULET 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

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

² 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

rischio, è possibile che l'aumento del rischio sia maggiore della somma dei singoli fattori; in questo caso deve essere considerato il suo rischio totale di TEV. Se si ritiene che il rapporto rischi-benefici sia negativo, non si deve prescrivere un COC (vedere paragrafo 4.3).

Tabella: Fattori di rischio di TEV

Fattore di rischio	Commento
Obesità (indice di massa corporea (IMC) superiore a 30 kg/m ²)	Il rischio aumenta considerevolmente all'aumentare dell'IMC. Particolarmente importante da considerare se sono presenti anche altri fattori di rischio.
Immobilizzazione prolungata, interventi chirurgici maggiori, interventi chirurgici di qualsiasi tipo a gambe e pelvi, interventi neurochirurgici o trauma maggiore <i>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 fattori di rischio</i>	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 TRIMINULET non è stato interrotto prima, deve essere preso in 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).

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

Tabella: Fattori di rischio di TEA

Fattore di rischio	Commento
Età avanzata	In particolare al di sopra dei 35 anni
Fumo	Alle donne deve essere consigliato di non fumare se desiderano usare un COC. Alle donne di età superiore a 35 anni che continuano a fumare deve essere vivamente consigliato l'uso di un metodo contraccettivo diverso.
Iperensione	
Obesità (indice di massa corporea (IMC) superiore a 30 kg/m ²)	Il rischio aumenta considerevolmente all'aumentare dell'IMC. Particolarmente importante nelle donne con altri fattori di rischio.
Anamnesi familiare positiva (tromboembolia arteriosa in un fratello o un genitore, specialmente in età relativamente giovane, cioè prima dei 50 anni).	Se si sospetta una predisposizione ereditaria, la donna deve essere inviata a uno specialista per un parere prima di decidere l'assunzione di qualsiasi COC.

Emicrania	Un aumento della frequenza o della gravità dell'emicrania durante l'uso di COC (che può essere prodromico di un evento cerebrovascolare) può rappresentare un motivo di interruzione immediata.
Altre condizioni mediche associate ad eventi vascolari avversi	Diabete mellito, iperomocisteinemia, valvulopatia e fibrillazione atriale, dislipoproteinemia e lupus eritematoso sistemico.

Sintomi di TEA

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

I sintomi di incidente cerebrovascolare possono includere:

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

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

I sintomi di infarto miocardico (IM) possono includere:

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

Esami/visite mediche

Prima di iniziare o riprendere l'uso di TRIMINULET 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 TRIMINULET 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. Si deve effettuare un PAP test se la paziente ha/ha avuto un'attività sessuale promiscua o se altrimenti indicato. E' importante anche effettuare una valutazione periodica in quanto alcune controindicazioni (per esempio un attacco ischemico transitorio, ecc.) o fattori di rischio (per esempio un'anamnesi familiare di trombosi venosa o arteriosa) possono comparire per la prima volta durante l'impiego di un contraccettivo orale combinato.

La prima visita di follow up deve svolgersi 3 mesi dopo l'inizio del contraccettivo orale combinato. Ad ogni visita annuale devono essere svolte le indagini richieste alla visita iniziale e sopra descritte.

Limitare il più possibile l'esposizione a estrogeni e progestinici è in accordo con i principi di Buona Prassi Terapeutica. Per qualsiasi combinazione estro-progestinica, il regime di dosaggio prescritto deve essere quello che contiene la quantità minima di estrogeno e progestinico compatibile con un basso grado di insuccesso e con i bisogni individuali della paziente. Alle donne che utilizzano per la prima volta contraccettivi orali combinati devono essere prescritte preparazioni che contengono meno di 50 µg di estrogeno.

TUMORI

Carcinoma degli organi riproduttivi e della mammella

Il più importante fattore di rischio per il cancro cervicale è l'infezione persistente da papilloma virus umano.

In alcuni studi epidemiologici è stato segnalato, nelle donne in trattamento a lungo termine con contraccettivi orali combinati, un aumentato rischio di cancro della cervice (neoplasia cervicale intraepiteliale e cancro cervicale invasivo); 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 di cancro mammario (1.24) lievemente aumentato e che l'aumento del 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. Fattori di rischio confermati per lo sviluppo del tumore mammario comprendono l'aumento dell'età, la familiarità, l'obesità, la nulliparità e l'età avanzata per la prima gravidanza portata a termine.

In caso di sanguinamento genitale anomalo non diagnosticato, sono indicate adeguate misure diagnostiche.

Neoplasia epatica

Nelle donne che assumono contraccettivi orali combinati sono stati segnalati 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.

ALTRE CONDIZIONI

Malattia cerebrovascolare

È stato dimostrato che i contraccettivi orali combinati aumentano il rischio di episodi cerebrovascolari (ictus trombotico ed emorragico). Il rischio è maggiore tra le donne con più di 35 anni di età ipertese e anche fumatrici.

È stato visto che l'ipertensione è un fattore di rischio, sia per le donne che utilizzano contraccettivi sia per quelle che non ne fanno uso, per entrambi i tipi di ictus, mentre il fumo sembra aumenti il rischio di ictus emorragico

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.

Donne con storia di colestasi correlata ai contraccettivi orali combinati o donne che sviluppano colestasi durante la gravidanza hanno maggiore probabilità di manifestare questa condizione con l'utilizzo dei contraccettivi orali combinati.

Queste pazienti che assumono un contraccettivo orale combinato devono essere attentamente monitorate e se la colestasi si ripresenta, il contraccettivo orale combinato deve essere interrotto. Disturbi acuti o cronici della funzione epatica possono richiedere l'interruzione del contraccettivo orale combinato fino a quando la funzione epatica non è tornata nella norma.

Lesioni oculari

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

Emicrania/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.

Le donne con emicrania (in modo particolare emicrania con aura) che assumono i contraccettivi orali combinati possono presentare un aumentato rischio di ictus (vedere paragrafo 4.3).

Angioedema

Gli estrogeni esogeni possono indurre o esacerbare i sintomi dell'angioedema, particolarmente nelle donne con angioedema ereditario.

Effetti sul metabolismo dei lipidi e dei carboidrati

Un'intolleranza al glucosio è stata registrata nelle pazienti che utilizzano contraccettivi orali combinati.

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 o con una intolleranza al glucosio debbono essere attentamente seguite (vedere paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni di impiego").

Una ridotta percentuale di donne durante l'assunzione di un contraccettivo orale combinato presenta delle modifiche dei valori dei lipidi. Nelle donne con dislipidemie non controllate deve essere preso in considerazione un metodo contraccettivo non ormonale. Un'ipertrigliceridemia persistente si può verificare in una piccola proporzione di donne che usano un contraccettivo orale combinato. L'aumento dei trigliceridi plasmatici nelle utilizzatrici di un contraccettivo orale combinato può portare a pancreatite ed altre complicazioni.

Gli estrogeni aumentano le lipoproteine plasmatiche ad alta densità (HDL colesterolo), mentre con molti agenti progestinici è stata segnalata una diminuzione del colesterolo HDL.

Alcuni progestinici possono elevare le concentrazioni delle lipoproteine a bassa densità (LDL) e possono rendere il controllo delle iperlipidemie più difficile.

L'effetto risultante di un contraccettivo orale combinato dipende dal bilanciamento ottenuto tra le dosi di estrogeno e di progestinico nonché, dalla natura e dalla quantità totale di progestinici utilizzati nel contraccettivo. Il contenuto in entrambi gli ormoni deve essere tenuto in considerazione nella scelta del contraccettivo orale combinato.

Le donne che sono in trattamento per le iperlipidemie devono essere seguite attentamente se scelgono di utilizzare i 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 ipertensione arteriosa, o con malattie correlate all'ipertensione o malattie renali o storia di ipertensione arteriosa (vedere paragrafo 4.3). Benché in molte donne che assumono contraccettivi orali combinati sia stato riscontrato un lieve innalzamento della pressione sanguigna, raramente si verifica un aumento pressorio clinicamente. 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 segnalati 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, presentano depressione psichica significativa devono interrompere il trattamento ed utilizzare un metodo contraccettivo alternativo per determinare se tale sintomo è farmaco-correlato. Donne con storia di depressione e che assumono contraccettivi orali 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 intermestruale), 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 un'etiologia non ormonale e, per escludere patologie maligne o una gravidanza, debbono essere attuate misure diagnostiche adeguate, un incluso il 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 sono stati segnalati 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.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia dei contraccettivi orali combinati è stata stabilita nelle donne in età riproduttiva. L'uso di questi farmaci prima del menarca non è indicato.

Pazienti anziani

I contraccettivi orali combinati non sono indicati nelle donne in post menopausa.

RIDUZIONE O PERDITA DELL'EFFICACIA

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

Livelli delle transaminasi (ALT)

Durante le sperimentazioni cliniche in pazienti trattate per virus dell'epatite C (HCV) con i medicinali contenenti ombitasvir /paritaprevir /ritonavir e dasabuvir con o senza ribavirina, si sono verificati in modo significativamente più frequente aumenti delle transaminasi (ALT) 5 volte maggiori al limite superiore di normalità (ULN) rispetto a donne che usano medicinali contenenti etinilestradiolo come contraccettivi ormonali combinati (CHC) (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per capsula, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

L'interazione con altri farmaci che determina un aumento della clearance degli ormoni sessuali può portare ad emorragia intermestruale o ridurre l'efficacia del contraccettivo orale.

Sostanze che possono diminuire le concentrazioni sieriche del medicinale:

Associazioni controindicate

- Ritonavir: rischio di riduzione dell'efficacia del metodo contraccettivo a causa della riduzione dei livelli plasmatici di estrogeno.

Associazioni sconsigliate

- Induttori enzimatici: anticonvulsivanti (fenobarbitale, fenitoina, primidone, carbamazepina), rifabutina, rifampicina, griseofulvina: rischio di riduzione dell'efficacia della contraccezione a causa di un aumentato metabolismo epatico durante il trattamento e per il ciclo successivo alla sospensione del trattamento.
- Modafinil: rischio di riduzione dell'efficacia contraccettiva durante il trattamento e per il ciclo successivo alla sospensione del trattamento.
- Topiramato, alcuni inibitori della proteasi, modafinil e possibilmente anche l'ossicarbazepina, felbamato e nevirapin.
- *Hypericum perforatum* (erba di San Giovanni) possibilmente per induzione degli enzimi microsomiali epatici.

Sostanze che possono aumentare le concentrazioni sieriche del medicinale:

- atorvastatina.
- inibitori competitivi della solfatazione nella parete gastrointestinale, come l'acido ascorbico (vitamina C) e il paracetamolo (acetaminofene).
- sostanze che inibiscono gli isoenzimi del citocromo P450 3A4 come indinavir, fluconazolo, voriconazolo e troleandomicina.

La troleandomicina può aumentare il rischio di colestasi intraepatica durante la somministrazione contemporanea con contraccettivi orali combinati.

L'etinilestradiolo può interferire con il metabolismo di altri farmaci mediante l'inibizione degli enzimi microsomiali epatici o mediante l'induzione della coniugazione epatica del farmaco, in modo particolare la glicurono-coniugazione o attraverso altri meccanismi.

Di conseguenza, le concentrazioni nel plasma e nei tessuti possono o essere aumentate (ad esempio la ciclosporina, la teofillina, i corticosteroidi) o essere diminuite (ad esempio la lamotrigina, levo tirossina, valproato).

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

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

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

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

ESAMI DI LABORATORIO

L'impiego di steroidi contraccettivi può influenzare i risultati di alcuni esami di laboratorio tra i quali della test di funzionalità epatica (compresa una diminuzione della bilirubina e della fosfatasi alcalina), tiroidea (aumento del T3 e T4 totale a causa di un aumento della TBG, diminuzione dell'assorbimento da parte della resina del T3 libero), corticosurrenalica (aumento del cortisolo plasmatico, aumento della globulina legante il cortisolo, diminuzione del deidroepiandrosterone solfato) e renale (aumento della creatinina plasmatica e della clearance della creatinina), livelli plasmatici delle proteine di trasporto, per esempio della globulina legante i corticosteroidi e delle frazioni lipidiche/lipoproteiche, del metabolismo glucidico, della coagulazione e della fibrinolisi, diminuzione dei livelli sierici dei folati. Le variazioni rientrano, in genere, nel range dei valori normali di laboratorio.

Interazioni Farmacodinamiche

L'uso concomitante di medicinali contenenti ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir, con o senza ribavirina, può incrementare il rischio dell'aumento delle ALT (vedere paragrafi 4.3 e 4.4). Pertanto, le utilizzatrici di Triminulet devono passare ad un metodo contraccettivo alternativo (ad esempio, la contraccezione solo progestinica o metodi non ormonali) prima di iniziare la terapia con questo regime combinato. Triminulet può essere ripreso 2 settimane dopo il completamento del trattamento con questo regime combinato.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Il prodotto non è indicato durante la gravidanza.

Diversamente dal dietilstilbestrolo, i dati clinici attuali e i risultati di numerosi studi epidemiologici consentono di considerare ridotto il rischio di malformazioni correlate alla somministrazione di estrogeni 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.

Se si verifica una gravidanza durante l'utilizzo del contraccettivo orale combinato, bisogna interrompere il trattamento. Non vi sono evidenze conclusive che gli estrogeni e i progestinici contenuti nel contraccettivo orale combinato possano danneggiare il feto se il concepimento avviene accidentalmente durante l'utilizzo del contraccettivo orale combinato (vedere paragrafo 4.3 "Controindicazioni").

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

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 di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Vi è un incrementato rischio di trombo embolia 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 segnalati nelle donne che utilizzano contraccettivi orali combinati:

Reazioni avverse relativamente rare che però richiedono la sospensione del trattamento:

- eventi tromboembolici arteriosi (in particolare infarto miocardico, accidente cerebrovascolare, attacco ischemico transitorio);
 - eventi tromboembolici venosi (flebite, embolia polmonare);
 - ipertensione, coronaropatia;
 - iperlipidemia (ipertrigliceridemia e/o ipercolesterolemia);

- mastodinia grave, mastopatia benigna;
- cefalee intense e insolite, emicrania, vertigini, alterazioni della vista;
- esacerbazione dell'epilessia;
- carcinoma epatocellulare ittero colestatico;
- cloasma;
- neurite ottica, trombosi vascolare della retina.

Reazioni avverse 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:

- nausea, cefalee leggere, modifiche del peso (aumento o diminuzione), irritabilità, nervosismo, pesantezza alle gambe;
- tensione mammaria, dolorabilità al tatto, aumento di volume, secrezione;
- emorragie intermestruali, variazioni nella secrezione vaginale, oligomenorrea, amenorrea, dismenorrea, alterazioni della libido;
- irritazione oculare con l'uso delle lenti a contatto.

Raramente:

- disturbi cutanei (alopecia, acne, seborrea, ipertricosi, eruzione cutanea, eritema nodoso, eritema multiforme);
- umore depresso;
- vomito, dolore addominale e crampi addominali;
- reazioni di ipersensibilità compresi casi molto rari di orticaria, angioedema e gravi reazioni con sintomi respiratori e circolatori. Peggioramento del lupus eritematoso sistemico;
- peggioramento delle vene varicose;
- sensazione di gonfiore;
- intolleranza al glucosio e peggioramento della porfiria;
- pancreatite;
- colite ischemica;
- litiasi biliare;
- malattia infiammatoria dell'intestino (morbo di Chron, colite ulcerativa);
- diminuzione dei livelli serici di folati.

Altri effetti indesiderati che si possono presentare comunemente:

- ritenzione di fluidi/edema, variazioni dell'appetito (aumento o diminuzione), vaginite, compresa candidasi.

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,
- neoplasia cervicale intraepiteliale e cancro cervicale,
- diagnosi di cancro mammario,
- tumori epatici benigni (ad esempio iperplasia nodulare focale, adenoma epatico).

I contraccettivi orali combinati possono peggiorare una patologia preesistente alla cistifellea e possono accelerare lo sviluppo di questa malattia in donne precedentemente asintomatiche.

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

I sintomi di sovradosaggio da assunzione di un contraccettivo orale combinato in adulti e bambini includono nausea, tensione mammaria, confusione, dolore addominale, sonnolenza/affaticamento; emorragia da privazione.

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

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

Categoria farmacoterapeutica: Contraccettivi orali sistemici. Associazioni fisse estrogeniche

Codice ATC: G03AB06

Triminulet è un contraccettivo orale combinato (COC) contenente etinilestradiolo (EE) e gestodene. È stato dimostrato che i COC esercitano il loro effetto diminuendo la secrezione di gonadotropina che sopprime l'attività ovarica. L'effetto contraccettivo risultante si basa su vari meccanismi, il più importante dei quali è l'inibizione dell'ovulazione.

Quando i contraccettivi orali combinati vengono assunti costantemente e correttamente, la probabile percentuale di insuccesso è dello 0,1%; comunque nella pratica comune, la percentuale di insuccesso per tutti i contraccettivi orali è del 5%. L'efficacia della maggior parte dei metodi contraccettivi dipende dal loro uso corretto. L'insuccesso del metodo è più probabile se vengono dimenticate delle compresse dei contraccettivi orali combinati.

I seguenti benefici di tipo non-contraccettivo correlati all'utilizzo dei contraccettivi orali combinati sono supportati da studi epidemiologici che hanno largamente utilizzato formulazioni contenenti dosi superiori a 35 µg di etinilestradiolo o 50 µg di mestranolo.

EFFETTI SUL CICLO MESTRUALE

miglioramento della regolarità del ciclo mestruale

diminuzione delle perdite ematiche e riduzione dell'incidenza di anemia da carenza di ferro

diminuzione dell'incidenza di dismenorrea

EFFETTI CORRELATI ALL'INIBIZIONE DELL'OVULAZIONE

diminuzione dell'incidenza di cisti ovariche funzionali

diminuzione dell'incidenza di gravidanze ectopiche

ALTRI EFFETTI

diminuzione dell'incidenza di fibroadenomi e malattia fibrocistica del seno
diminuzione dell'incidenza di malattia infiammatoria pelvica acuta
diminuzione dell'incidenza di cancro endometriale
diminuzione dell'incidenza di cancro ovarico
ridotta gravità dell'acne.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Il gestodene viene assorbito completamente e rapidamente nel tratto digerente. I livelli ematici massimi sono raggiunti dopo 1 ora circa. Non è sottoposto ad un "first pass effect" di forte entità, ha un tempo di dimezzamento nella fase terminale piuttosto breve ed inferiore a quello del levonorgestrel. L'eliminazione avviene prevalentemente per via renale con un tempo di dimezzamento di circa 24 ore. Entro 7 giorni da una somministrazione unica l'eliminazione urinaria o fecale è praticamente conclusa. L'etinilestradiolo viene rapidamente e completamente assorbito nel tratto digerente; il picco ematico viene raggiunto dopo circa 1 ora. I livelli ematici decrescono in una prima fase con relativa rapidità e più lentamente in una seconda fase (tempo di dimezzamento 26 ore). L'eliminazione avviene per il 40% nelle urine e per il 60% nelle feci.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità

La tossicità acuta dei due componenti è bassa:

- gestodene DL₅₀:

topo os > 4 g/Kg; s.c. > 5 g/Kg; i.p. 1,54 (1,14-2,03) g/kg;

ratto os > 4 g/Kg; i.p. 1,50 (1,0 - 1,7) g/Kg;

coniglio os > 1 g/Kg;

scimmia os > 0,5 mg/Kg; i.v. > 0,05 mg/Kg.

- etinilestradiolo DL₅₀:

ratto os > 5 g/Kg;

topo os e s.c. 2,5 g/Kg.

Analogamente è bassa la tossicità dell'associazione dei due steroidi. Nei rapporti 1:0,60, 1:0,57 e 1:0,30 la tossicità acuta è sempre risultata > 4 g/Kg nel topo e nel ratto per os.

Le indagini di tossicità cronica dell'associazione dei due principi attivi condotte in ratti (26-27 settimane) e in cani (27-28 settimane) non hanno dimostrato alcun effetto organo tossico anche alle dosi più elevate. Le sole alterazioni osservate (atrofia dei testicoli e prostata e modificazioni della mammella e dell'endometrio) con le dosi più elevate (4,75 mg/Kg per il progestinico e 47,5 mg/Kg per l'estrogeno) sono quelle correlate all'azione farmacodinamica dei componenti.

Prove su ratti hanno dimostrato una chiara interferenza con la fertilità fino alla sua soppressione in rapporto alle dosi di estrogeno-progestinico usate.

Studi adeguati hanno dimostrato l'assenza di effetti teratogenetici, embriotossici e di tossicità peri- o postnatale.

I test di mutagenesi sono risultati negativi e quelli di carcinogenesi condotti su topi e ratti per 24 mesi hanno dato esiti simili a quelli riscontrati con composti analoghi.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio, amido di mais, povidone 25.000, talco, calcio sodio edetato, magnesio stearato, **saccarosio**, povidone K-90, macrogol 6000, calcio carbonato, titanio diossido, glicerina, cera E, ossido di ferro giallo, ossido di ferro marrone cioccolato.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

1 Blister (PVC) in confezione-calendario da 21 compresse rivestite.

Ogni confezione-calendario di TRIMINULET contiene 21 compresse rivestite, di cui 6 compresse di colore beige, 5 compresse di colore marrone scuro e 10 compresse di colore bianco.

Ogni blister è confezionato in un sacchetto di alluminio contenente un sacchetto di essiccante di gel di silice.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare

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

Pfizer Italia S.r.l., via Isonzo, 71 – 04100 Latina

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

027359013

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE /RINNOVO DELLA AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 1 dicembre 1992

Data del rinnovo più recente: 1 dicembre 2007

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO