

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

LOETTE 0,100 mg + 0,02 mg compresse rivestite

### 2 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita contiene

Principi attivi: levonorgestrel 0,100 mg e etinilestradiolo 0,02 mg.

Eccipiente(i) con effetti noti: **lattosio**.

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

### 3 FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film acquoso per uso orale

### 4 INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Prevenzione del concepimento.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### *MODALITÀ DI ASSUNZIONE*

La confezione di LOETTE contiene 21 compresse. Deve essere presa una compressa al giorno per 21 giorni consecutivi, seguita da una sospensione dell'assunzione per 7 giorni. La prima compressa va estratta da una delle caselle della confezione calendario contrassegnata dal giorno della settimana nel quale si inizia il trattamento. Per esempio, se il trattamento inizia di venerdì, prendere una compressa contrassegnata con venerdì.

La compressa successiva va prelevata il giorno dopo dalla casella vicina, seguendo la direzione delle frecce: in tal modo è facile controllare giorno per giorno se l'assunzione della compressa è avvenuta o meno. Le compresse vanno ingerite senza masticare, ogni giorno, possibilmente sempre alla stessa ora, preferibilmente dopo il pasto serale.

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 LOETTE verrà iniziata esattamente nello stesso giorno della settimana in cui era stata iniziata la prima confezione, quattro settimane prima.

##### *MODALITÀ DI INIZIO DEL TRATTAMENTO CON LOETTE*

*Nessun trattamento contraccettivo ormonale nel mese precedente*

L'assunzione delle compresse di LOETTE deve iniziare il 1° giorno del ciclo naturale della donna (cioè il primo giorno della mestruazione).

È possibile iniziare LOETTE anche tra il 2° ed il 5° giorno del ciclo ma, durante il primo ciclo si raccomanda di impiegare anche un metodo contraccettivo non ormonale di barriera (come profilattici e spermicidi) per i primi 7 giorni di assunzione delle compresse di LOETTE.

#### *Passaggio da un altro contraccettivo orale di tipo combinato*

La prima compressa di LOETTE 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, preparato per iniezione)*

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

#### *Dopo un aborto al primo trimestre*

È possibile iniziare il trattamento con LOETTE 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 LOETTE 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 di supporto nei primi sette giorni di assunzione delle compresse di LOETTE. Tuttavia, se nel frattempo fossero intercorsi rapporti sessuali, prima di iniziare effettivamente l'assunzione di LOETTE, 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 state assunte 2 o più compresse, 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 2 compresse nello stesso giorno. Le compresse successive devono essere assunte all'ora consueta. Inoltre, nei successivi 7 giorni deve essere impiegato un metodo contraccettivo non ormonale

(es. preservativo). Se durante la settimana precedente, sono intercorsi rapporti sessuali, si deve prendere in considerazione la possibilità di una 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 2 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 2 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 l'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 4 ore dall'assunzione della compressa si verificano vomito o diarrea, l'assorbimento delle compresse può risultare incompleto. In questo caso si prendano in considerazione, se necessario, le 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 è controindicato.

### 4.3 Controindicazioni

I contraccettivi orali di tipo combinato **non devono essere usati** nei seguenti casi:

- ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1;
- accidenti tromboembolici arteriosi o patologia tromboembolica arteriosa in anamnesi (in particolare infarto miocardico, accidente cerebrovascolare);
- accidenti tromboembolici venosi o patologia tromboembolica venosa in anamnesi (trombosi venosa profonda, embolia polmonare), con o senza fattori scatenanti;
- prodromi, in atto o pregressi, di una trombosi (per esempio, attacco ischemico transitorio, angina pectoris);
- disturbi cardiovascolari: ipertensione, storia di ipertensione, malattie correlate all'ipertensione o malattie renali, patologia coronarica, valvulopatia, disturbi del ritmo che possono originare trombi;
- predisposizione ereditaria o acquisita per trombosi venosa o arteriosa
- cefalea con sintomi focali neurologici, come ad esempio aura;
- diabete complicato da micro- o macroangiopatia;
- 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 della mammella, se ormono-dipendenti;
- ittero colestatico gravidico o ittero in concomitanza di 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.

LOETTE è controindicato con l'uso concomitante di medicinali contenenti ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir, medicinali contenenti glecaprevir/pibrentasvir o sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (vedere paragrafo 4.5).

### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

#### PRECAUZIONI DI IMPIEGO

#### ESAME MEDICO

Prima di iniziare o di ricominciare la somministrazione di un contraccettivo orale combinato si deve raccogliere una approfondita anamnesi medica personale e familiare e si deve effettuare un esame fisico obiettivo (compresa la determinazione della pressione

arteriosa), secondo quanto indicato ai paragrafi “Controindicazioni” (paragrafo 4.3) e “Avvertenze Speciali” (paragrafo 4.4); l’esame deve essere ripetuto, durante l’impiego dei contraccettivi orali combinati, almeno una volta l’anno. 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 medica 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 frequenza ed il tipo di queste valutazioni debbono essere adattati individualmente alla paziente ma debbono in genere rivolgere particolare attenzione alla pressione arteriosa, alla mammella, al fegato, alle estremità, all’addome e alla pelvi, compreso l’esame citologico cervicale (PAP test) e i relativi esami di laboratorio.

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.

**Le donne debbono essere avvisate che i contraccettivi orali non proteggono dall’infezione da HIV (AIDS) né da altre malattie a trasmissione sessuale.**

## **AVVERTENZE SPECIALI**

**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.**

LOETTE 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.

## **DISTURBI TROMBOEMBOLICI ED ALTRI PROBLEMI CARDIOVASCOLARI**

### **Infarto miocardico**

Un aumentato rischio di infarto miocardico è stato associato all’utilizzo dei contraccettivi orali combinati. Il rischio è primariamente presente nelle fumatrici o nelle donne con altri fattori di rischio per malattia coronarica come ipertensione, ipercolesterolemia, obesità patologica, diabete. Il rischio è molto basso sotto i 30 anni di età.

### **Rischio di malattia tromboembolica arteriosa e venosa**

Prima di prescrivere contraccettivi orali combinati, è necessario effettuare una ricerca sistematica sulla presenza di fattori di rischio di malattia tromboembolica arteriosa e venosa e prendere in considerazione le controindicazioni e le precauzioni di impiego.

La terapia deve essere interrotta se si presentano sintomi premonitori di imminenti complicazioni: cefalee intense insolite, disturbi visivi, pressione arteriosa elevata, segni clinici di flebite ed embolia polmonare.

Limitare il più possibile l’esposizione a estrogeni e progestinici è in accordo con i principi di Buona Pratica 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.

### **Rischio di tromboembolismo venoso (TEV)**

L'uso di qualsiasi contraccettivo orale di tipo combinato comporta un aumento del rischio di eventi trombotici venosi ed eventi trombo-embolici come la trombosi venosa profonda e l'embolia polmonare, rispetto al non uso. L'aumento di rischio è massimo durante il primo anno di assunzione in una donna che inizi ad assumere un contraccettivo orale combinato per la prima volta. Questo rischio aumentato è comunque inferiore rispetto al rischio di eventi trombotici e di tromboembolia venosa associati con la gravidanza che è stimato in 60 casi per 100.000 anni-donna incinta. La tromboembolia venosa risulta fatale nell'1-2% dei casi.

Studi epidemiologici hanno dimostrato che l'incidenza di tromboembolismo venoso nelle utilizzatrici di contraccettivi orali combinati a basso contenuto di estrogeni (<50 µg di etinilestradiolo) varia da 20 a 40 casi per 100.000 anni-donna; questa stima del rischio varia a seconda del progestinico. Questo dato si confronta con i 5-10 casi per 100.000 anni-donna nelle non utilizzatrici.

Il rischio assoluto complessivo (incidenza) di TEV per i contraccettivi orali combinati contenenti levonorgestrel con 30 µg di etinilestradiolo è circa 20 casi per 100.000 anni-donna di utilizzo.

Tutte queste informazioni devono essere prese in considerazione al momento della prescrizione. Nel valutare la scelta del(i) metodo(i) contraccettivo(i), si deve tenere conto di tutte le informazioni sopra riportate.

Molto raramente, nelle donne che assumono un contraccettivo orale combinato è stata segnalata trombosi a carico di altri distretti vascolari, ad esempio arteria o vena epatica, mesenterica, renale o retinica. Non vi è consenso sul fatto che la comparsa di questi eventi sia associata all'impiego di contraccettivi orali combinati.

Sintomi di trombosi venosa o arteriosa possono comprendere: dolore e/o gonfiore ad una gamba; improvviso forte dolore al petto, che si irradia o meno al braccio sinistro; improvvisa mancanza di respiro; tosse che inizia improvvisamente; mal di testa inusuale, forte, prolungato; improvvisa perdita parziale o completa della visione; diplopia; difficoltà di parola o afasia; vertigini; collasso con o senza crisi epilettica focale; debolezza o marcato intorpidimento che colpisca improvvisamente un lato o una parte del corpo; disturbi motori; addome acuto.

Il rischio di tromboembolia (venosa e/o arteriosa) aumenta con:

- età;
- abitudine al fumo;
- obesità (indice di massa corporea superiore a 30 kg/m<sup>2</sup>);
- dislipoproteinemia;
- ipertensione;
- vizio valvolare cardiaco;

- fibrillazione atriale;
- immobilizzazione prolungata, interventi chirurgici importanti, qualunque operazione alle gambe o grave trauma. In queste circostanze è raccomandabile sospendere l'assunzione del contraccettivo orale combinato (in caso di chirurgia elettiva, che aumenti il rischio di trombosi) almeno 4 settimane prima dell'intervento e riprenderla non prima che siano trascorse 2 settimane dal completo ristabilimento.
- un parto recente o un aborto al secondo trimestre: poiché il periodo immediatamente successivo al parto è associato ad un accresciuto rischio di tromboembolia, i contraccettivi orali combinati devono essere cominciati non prima di 28 giorni dopo il parto in una donna che non allatta, o dopo un aborto al secondo trimestre.

### **Trombosi e tromboembolia arteriosa**

L'utilizzo dei contraccettivi orali combinati aumenta il rischio di episodi trombotici e tromboembolici arteriosi.

Gli episodi segnalati comprendono infarto del miocardio ed eventi cerebrovascolari (ictus ischemico ed emorragico, attacco ischemico transitorio). Per informazioni sulla trombosi vascolare della retina vedere il paragrafo "Lesioni oculari".

Il rischio di eventi arteriosi trombotici e tromboembolici è ulteriormente accresciuto nelle donne con fattori di rischio di fondo.

Bisogna prestare attenzione quando si prescrivono contraccettivi orali combinati a donne con fattori di rischio per episodi trombotici e tromboembolici.

Non vi è consenso sul possibile ruolo di vene varicose e tromboflebite superficiale nella tromboembolia venosa.

Si deve tenere in considerazione l'aumentato rischio di tromboembolia durante il puerperio (per informazioni vedere paragrafo 4.6).

Altre condizioni mediche che sono state associate ad eventi avversi di tipo circolatorio comprendono diabete mellito, lupus eritematoso sistemico, sindrome uremico-emolitica, malattia infiammatoria cronica dell'intestino (morbo di Crohn e colite ulcerosa) e anemia falciforme.

Un aumento della frequenza o della gravità dell'emicrania durante l'uso di un contraccettivo orale combinato (che può essere prodromico di un evento cerebrovascolare) può essere motivo per interrompere immediatamente l'assunzione del contraccettivo orale combinato.

Fattori biochimici che possono essere indicativi di predisposizione ereditaria o acquisita a trombosi venosa o arteriosa comprendono resistenza alla Proteina C Attivata, iperomocisteinemia, deficit di antitrombina III, deficit di proteina C, deficit di proteina S, sindrome da anticorpi antifosfolipidici (anticorpi anticardiolipina, lupus anticoagulante).

Nel considerare il rapporto rischio/beneficio, il medico deve tenere presente che l'adeguato trattamento di una condizione clinica può ridurre il rischio associato di trombosi, e che il rischio associato a gravidanza è più elevato di quello associato all'impiego di contraccettivi orali combinati.

## **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).

I fattori di rischio coinvolti nello 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.

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 (RR = 1.24) lievemente aumentato e che l'aumento di rischio scompare gradualmente nel corso dei 10 anni successivi all'interruzione del trattamento. Dal momento che nelle donne al di sotto dei 40 anni il cancro mammario è evento raro, il numero di casi in più di cancro mammario diagnosticati nelle donne che assumono o hanno assunto di recente un contraccettivo orale combinato è basso rispetto al rischio di cancro mammario che si corre durante l'intera vita di una donna.

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**

E' 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.

E' 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 durante l'utilizzo dei contraccettivi orali combinati.

Queste pazienti devono essere attentamente monitorate e, se la colestasi si ripresenta, il contraccettivo orale combinato deve essere interrotto.

Disturbi acuti e 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 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 ereditario e acquisito.

### **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 un'intolleranza al glucosio debbono essere attentamente seguite (vedere paragrafo 4.4).

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 stato segnalato 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 gli effetti delle dosi singole di estrogeno e di progestinico nonché dalla natura e dalla

quantità totale di progestinico utilizzato nel contraccettivo. Il contenuto di entrambi gli ormoni deve essere tenuto in considerazione nella scelta del contraccettivo orale combinato.

Le donne che sono in trattamento per iperlipidemia 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 con 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 rilevante. 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'eziologia non ormonale e, per escludere patologie maligne o una gravidanza, debbono essere attuate misure diagnostiche adeguate, 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 è controindicato.

### **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 concomitanza 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).

## **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 di etinilestradiolo:**

### **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, desametasone, topiramato, fenilbutazone: 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.
- Alcuni inibitori della proteasi e probabilmente anche ossicarbamazepina, felbamato e nevirapin.
- Hypericum perforatum (erba di San Giovanni), probabilmente per induzione degli enzimi microsomiali epatici.

## **Sostanze che possono aumentare le concentrazioni sieriche di etinilestradiolo:**

- 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, la levotiroxina e il 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 biochimici test di funzionalità epatica (riduzione 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 riduzione 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*

Durante gli studi clinici con pazienti trattati per le infezioni da virus dell'epatite C (HCV) con medicinali contenenti ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir con o senza ribavirina, si sono verificati in maniera significativa aumenti delle transaminasi (ALT) superiori a 5 volte il limite superiore della norma (ULN), più frequentemente nelle donne che utilizzavano medicinali contenenti etinilestradiolo come i contraccettivi ormonali combinati (COC). Inoltre, anche nei pazienti trattati con glecaprevir/pibrentasvir o sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, sono stati osservati aumenti delle ALT in donne che usavano farmaci contenenti etinilestradiolo come i COC (vedere paragrafo 4.3).

Pertanto, le utilizzatrici di LOETTE devono passare ad un metodo contraccettivo alternativo (ad esempio, la contraccezione solo progestinica o metodi non ormonali) prima di iniziare la terapia con questi regimi di associazione. LOETTE può essere ripreso 2 settimane dopo il completamento del trattamento con questi regimi di associazione.

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

### Gravidanza

Il prodotto non è indicato durante la gravidanza.

Diversamente dal dietilstilbestrolo, i dati clinici attuali ed 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 estrogeno-progestinica 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).

### 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**

LOETTE non è stato studiato in relazione agli effetti sull'abilità di guidare o di usare macchinari.

## **4.8 Effetti indesiderati**

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

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

### Complicanze relativamente rare che però richiedono la sospensione del trattamento:

- accidenti tromboembolici arteriosi (in particolare infarto miocardico, accidente cerebrovascolare, attacco ischemico transitorio);
- accidenti 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, danno epatocellulare (ad esempio epatite, funzione epatica alterata);
- cloasma;
- neurite ottica, trombosi vascolare della retina.

### Complicanze 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 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 Crohn, colite ulcerosa);
- diminuzione dei livelli serici dei folati.

#### Altri effetti indesiderati che si possono presentare comunemente:

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

L'uso dei contraccettivi orali combinati è stato associato ad un aumento del rischio di:

- eventi trombotici arteriosi e venosi ed eventi tromboembolici, incluso infarto del miocardio, ictus, attacco ischemico transitorio, trombosi venosa ed embolia polmonare
- 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.

#### Non nota:

- Esacerbazione dei sintomi dell'angioedema ereditario e acquisito (frequenza non nota).

#### Effetti alla sospensione del trattamento: amenorrea post-trattamento.

Quando si interrompe il trattamento si può osservare amenorrea con assenza di ovulazione (che si manifesta più frequentemente in donne con precedenti irregolarità del ciclo). In genere, questa si risolve spontaneamente. Se si protrae, 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

Categoria farmacoterapeutica: Contraccettivi orali sistemici. Associazioni fisse estrogeno-progestiniche.

Codice ATC: G03AA07

Loette è un contraccettivo orale combinato (COC) contenente etinilestradiolo (EE) e levonorgestrel. 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 levonorgestrel, in diverse formulazioni galeniche, è rapidamente e completamente assorbito.

Il levonorgestrel è sottoposto ad un "effetto di primo passaggio" minimo ed è quasi completamente biodisponibile dopo somministrazione orale.

L'emivita di eliminazione del levonorgestrel in associazione all'etinilestradiolo è di circa  $36 \pm 13$  ore allo steady-state.

Nel siero, il levonorgestrel è quasi esclusivamente legato alle proteine e soltanto una frazione minore del farmaco è presente in forma libera.

L'aumento della SHBG da un lato e l'alto grado di affinità di legame del levonorgestrel a questa proteina dall'altro sono i principali fattori responsabili dell'accumulo del farmaco nel siero, nonché del prolungamento dell'emivita del levonorgestrel.

Il levonorgestrel è metabolizzato per la maggior parte attraverso la riduzione, l'idrossilazione e la coniugazione a glucuronide e solfato.

I metaboliti del levonorgestrel sono escreti nell'urina (43-45%) e nelle feci (32%) con un'emivita di circa 24 ore.

L'etinilestradiolo è rapidamente e quasi completamente assorbito dopo somministrazione orale. A causa di un "effetto di primo passaggio" di forte entità, la biodisponibilità media dell'etinilestradiolo è di circa il 43%, con variazioni individuali notevoli.

Dopo somministrazione orale ripetuta, i livelli sierici dell'etinilestradiolo aumentano di circa il 30-50%, raggiungendo lo steady-state nella seconda metà di ciascun ciclo di trattamento.

L'etinilestradiolo è ampiamente legato all'albumina (circa il 98%) ma non alla SHBG.

L'etinilestradiolo viene escreti in forma metabolizzata in misura del 28-54% nelle urine e del 30% circa nelle feci.

L'emivita dell'escrezione renale dell'etinilestradiolo associato al levonorgestrel è di circa 18 ore.

## 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli studi di tossicità animale per la valutazione del rischio nell'uomo sono stati eseguiti sia su ciascun componente del preparato, etinilestradiolo e levonorgestrel, sia sulla loro associazione.

Studi di tossicità acuta non hanno indicato alcun rischio di effetti indesiderati acuti in caso di ingestione accidentale di multipli della dose contraccettiva giornaliera.

Nessun effetto che potrebbe indicare un rischio inaspettato per l'uomo è stato osservato durante gli studi di tollerabilità sistemica dopo somministrazione ripetuta.

Studi di tossicità a lungo termine con dosi ripetute per la valutazione di una possibile attività oncogena non hanno evidenziato un potenziale oncogeno nel caso di un uso terapeutico del preparato nell'uomo. Comunque, è da tenere presente che gli steroidi sessuali possono favorire la crescita di alcuni tessuti e tumori ormono-dipendenti.

Gli studi di embriotossicità e teratogenicità dell'etinilestradiolo e la valutazione negli animali degli effetti dell'associazione sulla fertilità, lo sviluppo fetale, l'allattamento ed il comportamento riproduttivo della prole non hanno dato indicazione di un rischio di reazioni avverse nell'uomo a seguito dell'uso appropriato del prodotto. Nel caso di un uso involontario del prodotto dopo l'instaurarsi di una gravidanza, il trattamento deve essere immediatamente interrotto.

Studi in vitro ed in vivo condotti con etinilestradiolo e levonorgestrel non hanno evidenziato un potenziale mutageno.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli Eccipienti**

**Lattosio**, cellulosa microcristallina, polacrilin potassio, magnesio stearato, macrogol, ipromellosa, titanio diossido, ossido di ferro rosso sintetico, cera E (estere etilenglicolico dell'acido montanico).

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni

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

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

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

Blister in PVC/alluminio

Astuccio di cartone

#### **Confezioni**

Astuccio contenente 1 confezione-calendario da 21 compresse rivestite

Astuccio contenente 3 confezioni-calendario da 21 compresse rivestite

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

Vedere paragrafo 4.2

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) DEL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

**Confezione da 1 blister: A.I.C. N. 033161011**

**Confezione da 3 blister: A.I.C. N. 033161023**

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

**Confezione da 1 blister: A.I.C. N. 033161011**

Data della prima autorizzazione: 30 giugno 1998

Data del rinnovo più recente: 23 luglio 2008

**Confezione da 3 blister: A.I.C. N. 033161023**

Data della prima autorizzazione: 24 marzo 2003

Data del rinnovo più recente: 23 luglio 2008

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**