

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

MINESSE 60 microgrammi/15 microgrammi compresse rivestite con film.

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Gestodene: 60 microgrammi

Etinilestradiolo: 15 microgrammi

Per ogni compressa giallo-pallido rivestita con film (compressa attiva).

Eccipiente con effetto noto: lattosio.

Le compresse bianche rivestite con film non contengono alcun principio attivo (placebo)

Eccipiente con effetto noto: lattosio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

La compressa attiva è giallo-pallido, rotonda con facce convesse, stampigliata con "60" su un lato e "15" sull'altro.

La compressa di placebo è bianca, rotonda con facce convesse.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Contracezione ormonale orale.

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

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

Assumere con regolarità e senza interruzione una compressa al giorno, alla stessa ora, per 28 giorni consecutivi (una compressa giallo-pallida attiva nei primi 24 giorni e una compressa bianca inattiva nei 4 giorni seguenti), senza alcun intervallo tra una confezione e l'altra. L'emorragia da sospensione inizia normalmente 2 – 3 giorni dopo l'assunzione dell'ultima compressa attiva e può persistere anche oltre l'inizio della nuova confezione.

### *Come iniziare Minesse*

- Nessun trattamento contraccettivo ormonale nel mese precedente: assumere la prima compressa il 1° giorno di mestruazione.

- Passaggio da un altro contraccettivo orale combinato:

La donna deve cominciare Minesse il giorno dopo l'ultima compressa attiva del suo precedente contraccettivo orale combinato.

- Passaggio da un contraccettivo a base di solo progestinico (minipillola, preparati iniettabili, impianto):

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

- *Dopo un aborto al primo trimestre:*

La donna può iniziare Minesse immediatamente. Non sono necessarie 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 dei contraccettivi orali combinati non deve cominciare prima del 21°-28° giorno dopo il parto o dopo un aborto al secondo trimestre. La donna deve essere avvertita di utilizzare anche un metodo contraccettivo non ormonale di supporto nei primi 7 giorni d'assunzione delle compresse. Tuttavia, se nel frattempo, si fossero avuti rapporti sessuali, prima di iniziare effettivamente l'assunzione del contraccettivo orale combinato, si deve escludere una gravidanza o si deve attendere la comparsa della prima mestruazione.

Per le donne che allattano al seno, vedere sezione 4.6.

### **Dimenticanza di una o più compresse**

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

- Se ci si accorge di aver dimenticato di assumere una compressa giallo-pallido entro 12 ore dall'ora consueta, è necessario prenderla immediatamente e proseguire il trattamento normalmente, assumendo la compressa successiva, alla solita ora.
- Se ci si accorge di aver dimenticato di assumere una compressa giallo-pallida oltre 12 ore dall'ora consueta, la protezione contraccettiva non è più assicurata. L'ultima compressa dimenticata deve essere assunta immediatamente, anche se ciò significasse assumere due compresse lo stesso giorno ed il trattamento contraccettivo orale continuato fino alla fine della confezione calendario, ricorrendo nello stesso tempo anche ad un metodo contraccettivo non ormonale alternativo (preservativo, spermicidi, ecc.) per i successivi 7 giorni. Se i 7 giorni, nei quali è richiesto un metodo contraccettivo alternativo, andassero al di là dell'ultima compressa attiva della confezione che si sta utilizzando, occorrerà iniziare la nuova confezione il giorno

successivo quello dell'assunzione dell'ultima compressa attiva della confezione che si sta utilizzando e tutte le compresse inattive vanno eliminate. È improbabile che l'utilizzatrice abbia una emorragia da sospensione fino all'intervallo durante la quale si assumono le compresse placebo della seconda confezione, però può avere spotting o emorragie da rottura. Qualora alla fine della seconda confezione non si presentasse una emorragia da sospensione, prima di ricominciare ad assumere le compresse occorre escludere la possibilità di una gravidanza.

Errori nell'assunzione di una o più compresse bianche non hanno conseguenze, sempre che l'intervallo tra l'ultima compressa giallo-pallida della confezione calendario in uso e la prima compressa giallo-pallida della confezione calendario successiva non sia superiore a 4 giorni.

In caso di insorgenza di disturbi gastrointestinali:

L'insorgenza di disturbi digestivi intercorrenti, come vomito o diarrea intensa, entro quattro ore dall'assunzione della compressa può rendere temporaneamente inefficace il metodo a causa del ridotto assorbimento degli ormoni dei contraccettivi orali combinati e tali evenienze devono essere affrontate nello stesso modo della dimenticanza della compressa per meno di 12 ore. Le compresse supplementari devono essere prese dalla confezione di riserva. Se questi episodi dovessero ripetersi per parecchi giorni, si deve ricorrere a un metodo contraccettivo non ormonale alternativo, (preservativo, spermicida, ecc.), fino all'inizio della confezione calendario successiva.

#### Popolazione Pediatrica

La sicurezza e l'efficacia sono state valutate in soggetti a partire da 18 anni di età. Sono disponibili dati limitati per l'uso nelle adolescenti di età inferiore ai 18 anni.

#### Pazienti anziani

Minesse non è indicato dopo la menopausa

#### Pazienti con compromissione epatica

Minesse è controindicato in donne con disturbi epatici severi. Vedere anche paragrafo "Controindicazioni".

#### Pazienti con compromissione renale

Minesse non è stato studiato specificatamente nelle pazienti con compromissione renale.

#### Modo di somministrazione

Uso Orale

### **4.3 Controindicazioni**

I contraccettivi ormonali combinati (COC) non devono essere usati nelle seguenti condizioni. Se uno dei seguenti disturbi compare durante l'uso di Minesse, Minesse deve essere interrotto immediatamente.

- 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 dovuto alla presenza di più fattori di rischio (vedere paragrafo 4.4)
- presenza o rischio di tromboembolia arteriosa (TEA):
  - Tromboembolia arteriosa – tromboembolia arteriosa in corso o pregressa (ad es. infarto miocardico) o condizioni prodromiche (ad es. angina pectoris)
  - Malattia cerebrovascolare – ictus in corso o pregresso o condizioni prodromiche (ad es. attacco ischemico transitorio (*transient ischaemic attack*, TIA))
  - Predisposizione ereditaria o acquisita nota alla tromboembolia arteriosa, come iperomocisteinemia e anticorpi antifosfolipidi (anticorpi anticardiolipina, lupus anticoagulante)
  - Precedenti di emicrania con sintomi neurologici focali
  - Rischio elevato di tromboembolia arteriosa dovuto alla presenza di più fattori di rischio (vedere paragrafo 4.4) o alla presenza di un fattore di rischio grave come:
    - diabete mellito con sintomi vascolari
    - ipertensione grave
    - dislipoproteinemia grave
- carcinoma mammario accertato o sospetto
- carcinoma dell'endometrio o altra neoplasia estrogeno-dipendente accertata o sospetta
- adenoma o carcinoma epatico o patologia epatica in atto, finché i test di funzionalità epatica non sono ritornati nella normalità
- sanguinamento genitale non diagnosticato.

Minesse è controindicato con l'uso concomitante di determinati medicinali antivirali contro il virus dell'epatite C (HCV) come ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, dasabuvir e glecaprevir/pibrentasvir (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

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

#### **Rischio di tromboembolia venosa (TEV)**

L'uso di qualsiasi contraccettivo ormonale combinato (COC) determina un aumento del rischio di tromboembolia venosa (TEV) rispetto al non uso. **I prodotti che contengono levonorgestrel, norgestimato o noretisterone sono associati a un rischio inferiore di TEV. Il rischio associato agli altri prodotti come Minesse 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 Minesse, 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 contraccettivo orale combinato viene ripresa dopo una pausa di 4 o più settimane.**

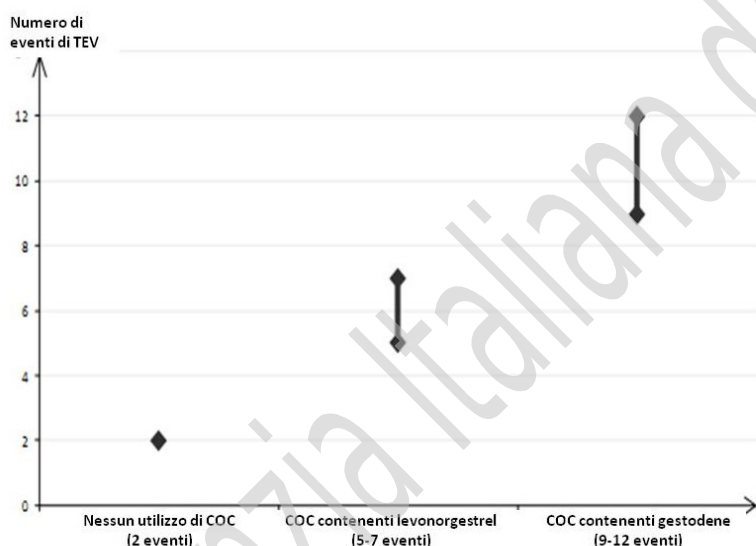
Circa 2 donne su 10.000 che non usano un contraccettivo orale combinato e che non sono in gravidanza, svilupperanno una TEV in un periodo di un anno. In una singola donna, però, il rischio può essere molto superiore, a seconda dei suoi fattori di rischio sottostanti (vedere oltre).

Si stima<sup>1</sup> che su 10.000 donne che usano un contraccettivo ormonale combinato contenente gestodene, tra 9 e 12 svilupperanno una TEV in un anno; questo dato si confronta con circa 6<sup>2</sup> donne che usano un contraccettivo ormonale combinato 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 un contraccettivo orale combinato 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 un contraccettivo orale combinato può aumentare sostanzialmente se sono presenti fattori di rischio aggiuntivi, specialmente se tali fattori di rischio sono più di uno (vedere la tabella).

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

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

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

**Tabella: Fattori di rischio di TEV**

<b>Fattore di rischio</b>	<b>Commento</b>
Obesità (indice di massa corporea (IMC) superiore a 30 kg/m <sup>2</sup> )	Il rischio aumenta considerevolmente all'aumentare dell'IMC. Particolarmente importante da considerare se sono presenti anche altri fattori di rischio.
Immobilizzazione prolungata, interventi chirurgici maggiori, interventi chirurgici di qualsiasi tipo a gambe e pelvi, interventi neurochirurgici o trauma maggiore	In queste situazioni è consigliabile interrompere l'uso della pillola (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 Minesse non è stato interrotto prima, deve essere preso in considerazione un trattamento antitrombotico.
Nota: l'immobilizzazione temporanea, inclusi i viaggi in aereo di durata >4 ore, può anche essere un fattore di rischio di TEV, specialmente in donne con altri fattori di rischio	
Anamnesi familiare positiva (tromboembolia venosa in un fratello o un genitore, specialmente in età relativamente giovane, cioè prima dei 50 anni).	Se si sospetta una predisposizione ereditaria, la donna deve essere inviata a uno specialista per un parere prima di decidere l'assunzione di qualsiasi COC.
Altre condizioni mediche associate a TEV	Cancro, lupus eritematoso sistemico, sindrome emolitica uremica, malattie intestinali infiammatorie croniche (malattia di Crohn o colite ulcerosa) e anemia falciforme.
Età avanzata	In particolare al di sopra dei 35 anni

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

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

### **Sintomi di TEV (trombosi venosa profonda ed embolia polmonare)**

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

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 contraccettivi orali combinati 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 un contraccettivo orale combinato aumenta in presenza di fattori di rischio (vedere la tabella). Minesse 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 contraccettivo orale combinato (vedere paragrafo 4.3).

**Tabella: Fattori di rischio di TEA**

<b>Fattore di rischio</b>	<b>Commento</b>
Età avanzata	In particolare al di sopra dei 35 anni
Fumo	Alle donne deve essere consigliato di non fumare se desiderano usare un COC. Alle donne di età superiore a 35 anni che continuano a fumare deve essere vivamente consigliato l'uso di un metodo contraccettivo diverso.
Ipertensione	

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

### **Sintomi di TEA**

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

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 respiro corto;
- battiti cardiaci accelerati o irregolari.

### **Tumori ginecologici**

Una meta-analisi dei dati di 54 studi internazionali ha evidenziato un rischio leggermente più alto di diagnosi di tumore del seno tra le utilizzatrici di contraccettivi orali. Tale aumento del rischio non



sembra dipendere dalla durata del trattamento. L'influenza di fattori di rischio quali nulliparità o precedenti familiari di tumore del seno non è stata stabilita.

Questo aumentato rischio è transitorio e scompare dopo 10 anni dalla sospensione del contraccettivo orale.

È possibile che nel maggior numero di tumori del seno diagnosticati possa recitare un ruolo importante il monitoraggio clinico più regolare delle donne che assumono i contraccettivi orali, con un aumento della probabilità di diagnosi precoce.

Poiché l'insorgenza di tumore al seno è rara in donne sotto i 40 anni di età, il numero eccedente di diagnosi di tumore al seno nelle donne che assumono, o hanno assunto di recente un contraccettivo orale combinato è minimo se rapportato al rischio di tumore mammario durante l'intero arco della vita. Tumori mammari diagnosticati in donne che hanno fatto sempre uso di un contraccettivo orale combinato tendono ad essere clinicamente meno avanzati rispetto a quelli diagnosticati in donne che non li hanno mai utilizzati.

Alcuni studi epidemiologici riportano un aumentato rischio di tumore cervicale nelle utilizzatrici a lungo termine di un contraccettivo orale combinato. Tuttavia continua ad essere motivo di controversia fino a quale grado tali dati possano essere attribuiti a differenze di comportamento sessuale o ad altri fattori quali il virus del papilloma umano (HPV).

I dati pubblicati non compromettono l'uso dei contraccettivi orali, poiché i benefici superano nettamente i rischi potenziali.

Inoltre, la contraccezione orale riduce il rischio di tumore ovarico ed endometriale.

### **Neoplasia epatica/malattia del fegato**

In rari casi tumori epatici benigni (es. iperplasia nodulare focale, adenoma epatico) e anche più raramente maligni sono stati segnalati nelle utilizzatrici di un contraccettivo orale combinato. In casi isolati questi tumori hanno prodotto emorragie intra-addominali con pericolo per la vita.

È stato segnalato che la colestasi può manifestarsi o peggiorare con la gravidanza e l'uso di un contraccettivo orale combinato, ma non esiste una chiara evidenza di un'associazione con i contraccettivi orali combinato

Disturbi epatici ed epatobiliari sono stati segnalati con l'uso di un contraccettivo orale combinato. Disturbi acuti o cronici della funzionalità epatica possono richiedere l'interruzione del contraccettivo orale combinato fino a che i parametri della funzionalità epatica non siano ritornati a valori normali.

### **Cefalea**

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

## **Ipertensione**

Anche se non comune, in alcune donne che assumevano un contraccettivo orale combinato è stato segnalato un aumento della pressione del sangue.

In donne con ipertensione, storia di ipertensione o patologie correlate all'ipertensione (incluse alcune patologie renali) può essere preferibile un altro metodo contraccettivo.

Se i contraccettivi orali combinati vengono utilizzati nei suddetti casi si raccomanda un attento monitoraggio e il contraccettivo orale combinato deve essere interrotto se si verificasse un aumento significativo della pressione sanguigna.

## **Altro**

### **Esami/visite mediche**

Prima di iniziare o riprendere Minesses 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 Minesses 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.

Cautela deve essere adottata in donne con:

- Disturbi metabolici quali diabete non complicato
- Iperlipidemia (ipertrigliceridemia, ipercolesterolemia). Donne in trattamento per iperlipidemie devono essere seguite costantemente qualora scelgano di assumere un contraccettivo orale combinato. Una persistente ipertrigliceridemia può insorgere in una modesta percentuale di utilizzatrici di un contraccettivo orale combinato.

In pazienti con trigliceridemia elevata, l'uso di preparazioni contenenti estrogeni può essere associato a rari ma elevati aumenti di trigliceridi plasmatici che possono portare all'insorgenza di una pancreatite.

Obesità (indice di massa corporea =  $\text{peso}/\text{altezza}^2 \geq 30$ )

Tumori mammari benigni e distrofia uterina (iperplasia, fibroma)

Iperprolattinemia con o senza galattorea

Un attento monitoraggio deve essere assicurato, anche in presenza di condizioni che sono state riferite verificarsi o peggiorare a seguito di una gravidanza o dell'uso di contraccettivi orali combinati, rispettivamente in pazienti che hanno in atto o nell'anamnesi: epilessia, emicrania, otosclerosi, asma, anamnesi familiare di patologia vascolare, vene varicose, herpes gestazionale, calcoli biliari, lupus eritematoso sistemico, disfunzione cardiaca, renale o epatica, depressione, ipertensione, corea, sindrome uremica emolitica.

Estrogeni esogeni possono indurre o esacerbare i sintomi di angioedema, particolarmente nelle donne con angioedema ereditario.

Negli studi clinici, amenorrea non correlata a gravidanza è stata osservata nel 7% dei cicli (verificandosi nel 24% delle donne nel corso della durata totale degli studi clinici) e il 3,6% delle donne ha avuto cicli amenorroici consecutivi. Negli studi clinici, solo 1% delle donne ha interrotto il trattamento a causa dell'amenorrea.

Quando Minesse è assunto secondo le istruzioni, in caso di un ciclo amenorroico non vi è ragione per interrompere il trattamento ed eseguire il test di gravidanza. Nel caso Minesse non sia stato assunto secondo le istruzioni o nel caso in cui si verificasse amenorrea dopo un lungo periodo di sanguinamento mestruale regolare, deve essere esclusa la gravidanza.

Alcune donne possono andare incontro ad amenorrea post-terapeutica (possibilmente accompagnata da anovulazione) o ad oligomenorrea, particolarmente se tale condizione era preesistente. Normalmente tali condizioni si risolvono spontaneamente, nel caso dovessero prolungarsi, devono essere condotte indagini sulla possibilità di disturbi pituitari prima di ulteriori prescrizioni.

Con tutti i contraccettivi orali combinati possono verificarsi sanguinamenti irregolari (spotting o emorragia da rottura), specialmente durante i primi mesi di impiego. Pertanto, la valutazione di ogni sanguinamento irregolare è significativa solo dopo un periodo di adattamento di circa tre cicli. Qualora i sanguinamenti irregolari persistano o si presentino dopo precedenti cicli regolari, devono essere prese in considerazione cause non ormonali e sono indicate misure diagnostiche appropriate per escludere una patologia maligna o una gravidanza. Ulteriori misure diagnostiche possono includere il curettage.

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.

Se durante una precedente gravidanza o un precedente utilizzo di un contraccettivo orale combinato è insorto melasma/ cloasma, evitare l'esposizione ai raggi solari per minimizzare l'aggravarsi di tale condizione.

La diarrea e/o il vomito possono ridurre l'assorbimento degli ormoni dei contraccettivi orali combinati (vedere paragrafo 4.2).

Alle pazienti deve essere spiegato che i contraccettivi orali non proteggono contro l'infezione di HIV (AIDS) o da altre patologie sessualmente trasmissibili.

Per la presenza di lattosio, l'impiego di questo medicinale non è raccomandato nelle donne con intolleranza al lattosio.

### **Aumento 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). Esiste anche il rischio di aumenti elevati di ALT con l'uso concomitante di glecaprevir/pibrentasvir (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione**

Interazioni tra l'etinilestradiolo o gestodene ed altre sostanze possono portare ad una diminuzione o aumento delle concentrazioni di etinilestradiolo o gestodene in plasma e tessuti.

Diminuite concentrazioni sieriche di etinilestradiolo possono causare un aumento dell'incidenza di emorragie da rottura ed irregolarità mestruali e possibilmente ridurre l'efficacia dei contraccettivi orali combinati.

##### **Uso contemporaneo non raccomandato:**

Induttori enzimatici come: anticonvulsivanti (fenobarbitale, fenitoina, primidone, carbamazepina, topiramato), rifabutina, rifampicina, griseofulvina e talvolta l'erba di san Giovanni (*hypericum perforatum*). Riduzione dell'efficacia della contraccezione a causa di un aumentato metabolismo epatico durante il trattamento e per il ciclo successivo alla sospensione del trattamento. Si dovrà preferire un metodo contraccettivo non ormonale.

Molti inibitori delle proteasi di HIV/HCV e gli inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa possono aumentare o diminuire le concentrazioni plasmatiche di estrogeni e progestinici, quando somministrati contemporaneamente con i contraccettivi orali combinati. Questi cambiamenti possono essere, in alcuni casi clinicamente rilevanti. Vedere i corrispondenti Riassunti delle Caratteristiche del Prodotto di ciascun inibitore delle proteasi di HIV o HCV e degli inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa per le raccomandazioni specifiche.

- Inibitori forti e moderati del CYP3A4 come antifungini azolici (es.: itraconazolo, voriconazolo, fluconazolo), macrolidi (es. claritromicina, eritromicina), verapamil, diltiazem e succo di pompelmo possono aumentare le concentrazioni plasmatiche di estrogeni, o progestinici o entrambi.
- Dosi di 60 - 120 mg al giorno di Etoricoxib hanno dimostrato di aumentare le concentrazioni plasmatiche di etinilestradiolo rispettivamente di 1.4 - 1.6 volte, se prese in concomitanza con un contraccettivo orale combinato contenente 0.035 mg di etinilestradiolo.
- La rilevanza clinica delle potenziali interazioni con gli inibitori enzimatici resta sconosciuta.
- Modafinil: rischio di riduzione dell'efficacia contraccettiva durante il trattamento e per il ciclo successivo alla sospensione del trattamento.
- Flunarizina: rischio di galattorrea a causa dell'aumentata sensibilità del tessuto mammario alla prolattina dovuta all'azione della flunarizina.

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

##### **Effetti dei contraccettivi orali combinati su altri medicinali**

I contraccettivi orali combinati possono influenzare il metabolismo di alcuni medicinali. Di conseguenza le concentrazioni in plasma e tessuti possono aumentare (es.: ciclosporina) o diminuire (es.: lamotrigina).

Dati clinici suggeriscono che l'etinilestradiolo inibisce la clearance dei substrati del CYP1A2 portando ad un debole (es.: teofillina) o moderato (es.: tizanidina) aumento della loro concentrazione plasmatica.

Per potere identificare potenziali interazioni è opportuno consultare il foglio illustrativo dei farmaci concomitanti.

#### *Interazioni Farmacodinamiche*

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

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

### **Fertilità**

Minesse è indicato per la prevenzione della gravidanza.

Alcune donne possono andare incontro ad amenorrea post-terapeutica dopo l'interruzione del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

### **Gravidanza**

Questo medicinale non è indicato durante la gravidanza.

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

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

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

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

### **Allattamento**

L'uso di questo medicinale nelle madri che allattano al seno non è consigliato, poiché gli estrogeni, i progestinici sono rintracciabili nel latte materno

Durante l'allattamento deve essere proposto un diverso metodo contraccettivo.

#### 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari

L'impatto di Minesse sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari non è stato valutato in studi sistematici. Non si prevede che Minesse alteri la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Sono stati segnalati casi di capogiro. Le pazienti devono esercitare cautela fino a che non siano sicure che Minesse non influenzi tali capacità.

#### 4.8 Effetti indesiderati

Descrizione di alcune reazioni avverse

Nelle donne che usano i contraccettivi orali combinati 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.

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

Per eventi avversi gravi nelle utilizzatrici di contraccettivi orali combinati vedere quanto riportato al paragrafo 4.4.

Il verificarsi di amenorrea è stato segnalato dal 15% delle donne durante la sperimentazione clinica; vedere la sezione 4.4.

Alcuni dei più frequenti eventi avversi segnalati (maggiore del 10%) durante gli studi di fase III e nella sorveglianza successiva all'immissione in commercio nelle donne in trattamento con Minesse sono cefalea, inclusa l'emicrania, dolore addominale, dolore mammario, tensione mammaria.

Altre reazioni avverse sono state osservate nelle donne in trattamento con contraccettivi orali combinati:

<b>Classificazione e per sistemi e organi</b>	<b>Comuni (<math>\geq 1/100</math>, &lt;1/10)</b>	<b>Non comuni (<math>\geq 1/1.000</math>, &lt;1/100)</b>	<b>Rari (<math>\geq 1/10.000</math>, &lt;1/1.000)</b>	<b>Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)</b>
Infezioni ed infestazioni	Vaginite, inclusa candidiasi			
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)				Carcinoma epatocellulare e tumori epatici benigni (iperplasia nodulare)

				focale, adenoma epatico)
Disturbi del sistema immunitario				Reazione anafilattica/ anafilattoid e inclusi casi molto rari di angioedema, reazioni gravi con sintomatologia respiratoria e circolatoria e orticaria
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Appetito aumentato, appetito diminuito		Tolleranza al glucosio alterata
Disturbi psichiatrici	Umore alterato, inclusa depressione, irritabilità, variazioni della libido			
Patologie del sistema nervoso	Capogiri			Neurite ottica, corea aggravata
Patologie dell'occhio				Intolleranza alle lenti a contatto
Patologie vascolari		Aggravamento delle vene varicose	Tromboembolia venosa e tromboembolia arteriosa	
Patologie gastrointestinali	Vomito, nausea, gonfiore		Pancreatite	Colite ischemica, possibile aggravamento della malattia infiammatoria intestinale, crampi

				addominali
Patologie epato-biliari			Disturbi epatici ed epatobiliari (es. epatite, funzione epatica anormale), litiasi biliare <sup>1</sup> , malattia della colecisti <sup>2</sup>	Ittero colecistico, colestasi <sup>1</sup>
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Acne, eruzione cutanea, alopecia	Cloasma, a volte persistente, irsutismo		Eritema multiforme, eritema nodoso
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo				Peggioramento del lupus eritematoso sistemico
Patologie renali e urinarie				Sindrome uremica emolitica
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Metrorragia da interruzione, spotting, dismenorrea, alterazione del ciclo mestruale, modifica dell'ectropion cervicale, secrezione	Secrezioni e ingrossamento mammari		
Patologie congenite, familiari e genetiche				Peggioramento della porfiria
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Ritenzione di liquidi/edema			



ne				
Esami diagnostici	Peso aumentato, peso diminuito	Pressione sanguigna aumentata, lipidi aumentati		

<sup>1</sup> i COC possono peggiorare una litiasi biliare ed una colestasi in atto

<sup>2</sup> i COC possono peggiorare una malattia della colecisti in atto e possono accelerare lo sviluppo di questa malattia in donne precedentemente asintomatiche

#### 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**

Sintomi di sovradosaggio di contraccettivi orali, nell'adulto e nel bambino possono includere nausea, vomito, tensione mammaria, vertigini, dolore addominale, sonnolenza/fatica; sanguinamento vaginale può verificarsi nelle donne. Non ci sono antidoti e un ulteriore trattamento deve essere sintomatico.

### **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

#### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

PROGESTINICI ED ESTROGENI IN ASSOCIAZIONE FISSA  
Codice ATC G03AA10 (sistema genitourinario e ormoni sessuali).

Associazione estrogeno-progestinica monofasica. Indice di Pearl non corretto: 0,24 (21521 cicli).

L'efficacia contraccettiva di Minesse deriva da tre meccanismi d'azione complementari:

- inibire l'ovulazione a livello dell'asse ipotalamico-ipofisario,
- rendere le secrezioni cervicali impermeabili alla migrazione degli spermatozoi,
- rendere l'endometrio inidoneo all'annidamento.

#### **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

##### *Etinilestradiolo*

##### Assorbimento:

L'etinilestradiolo viene rapidamente e completamente assorbito dopo somministrazione orale. Dopo somministrazione di 15µg, concentrazioni plasmatiche al picco pari a 30 pg/ml sono raggiunte dopo 1-1,5 ore. L'etinilestradiolo subisce un "effetto di primo passaggio" di forte entità, con grandi variazioni inter-individuali. La biodisponibilità assoluta è circa del 45%.

#### Distribuzione:

L'etinilestradiolo presenta un volume di distribuzione apparente pari a 15 L/kg ed il legame alle proteine plasmatiche è circa del 98%.

L'etinilestradiolo induce la sintesi epatica delle globuline leganti gli ormoni sessuali (SHBG) e i corticosteroidi (CBG). Durante trattamento con 15 µg di etinilestradiolo, le concentrazioni plasmatiche di SHBG aumentano da 86 a circa 200 nmol/L.

#### Biotrasformazione

L'etinilestradiolo è metabolizzato completamente (clearance plasmatica metabolica all'incirca pari a 10 mL/min/Kg).

I metaboliti che si formano vengono escreti nelle urine (40%) e nelle feci (60%).

In vitro, l'etinilestradiolo è un inibitore reversibile del CYP2C19, CYP1A1 e CYP1A2, così come un inibitore basato sul meccanismo d'azione di CYP3A4/5, CYP2C8, e CYP2J2.

#### Eliminazione

L'emivita di eliminazione dell'etinilestradiolo è di circa 15 ore. L'etinilestradiolo non è escretto, in maniera significativa, nella forma immodificata. I metaboliti dell'etinilestradiolo sono escreti in un rapporto urina/bile pari a 4:6.

#### Condizioni allo steady state:

Condizioni di steady state sono raggiunte nella seconda metà di ciascun ciclo di trattamento e i livelli serici di etinilestradiolo si accumulano secondo un fattore variabile da circa 1,4 a 2,1.

#### *Gestodene:*

#### Assorbimento

Dopo somministrazione orale, il gestodene è completamente e rapidamente assorbito. La biodisponibilità assoluta è circa del 100 %. Dopo assunzione orale di una dose singola di 60 µg di gestodene, concentrazioni plasmatiche al picco pari a 2 ng/ml sono raggiunte in circa 60 minuti. Le concentrazioni plasmatiche sono fortemente dipendenti dalle concentrazioni di SHBG.

#### Distribuzione:

Il gestodene ha un volume apparente di distribuzione di 1,4 L/kg dopo una dose singola di 60 µg. Esso è legato per il 30% alle albumine plasmatiche e per il 50-70% alle SHBG.

#### Biotrasformazione:

Il gestodene è estesamente metabolizzato attraverso la via metabolica degli steroidi. La clearance metabolica è circa 0,8 mL/min/kg dopo una dose singola di 60 µg. I metaboliti non attivi che si formano sono escreti nelle urine (60%) e nelle feci (40%).

#### Eliminazione:

L'emivita apparente di eliminazione del gestodene è di circa 13 ore. L'emivita è prolungata a 20 ore a seguito della somministrazione concomitante di etinilestradiolo.

#### Condizioni allo steady state:

Dopo dosi multiple in associazione con etinilestradiolo la concentrazione plasmatica aumenta approssimativamente di un fattore pari a 2-4.

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Sono stati effettuati studi tossicologici su tutti i componenti sia singolarmente sia associati tra loro. Gli studi di tossicità acuta nell'animale non hanno evidenziato rischi di sintomi acuti dovuti a sovradosaggio accidentale.

Gli studi di sicurezza generale con somministrazioni ripetute non hanno evidenziato effetti indicatori di rischi imprevisti nell'uomo.

Gli studi di cancerogenicità a lungo termine e con dosi ripetute non hanno evidenziato proprietà cancerogene; è tuttavia importante ricordare che gli steroidi sessuali sono in grado di promuovere lo sviluppo di alcuni tessuti in tumori ormonodipendenti.

Gli studi di teratogenicità non hanno rivelato alcun rischio particolare se le associazioni estrogeniche sono usate correttamente: è comunque indispensabile sospendere il trattamento immediatamente se assunto per errore all'inizio della gravidanza.

Gli studi di mutagenicità non hanno rivelato alcun potenziale mutageno dell'etinilestradiolo o del gestodene.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

Compresa giallo-pallida (attiva):

lattosio monoidrato,  
cellulosa microcristallina,  
magnesio stearato,  
polacrilin potassio,  
glicole polietilenico 1450,  
acqua purificata,  
cera montanglicolica,

Giallo Opadry [idrossipropilmetil cellulosa, titanio diossido (E171), ferro ossido giallo (E172), ferro ossido rosso (E172)].

Compresa bianca (placebo):

lattosio monoidrato,  
cellulosa microcristallina  
magnesio stearato,  
polacrilin potassio,  
glicole polietilenico 1500,  
acqua purificata,  
cera montanglicolica,

Bianco Opadry [idrossipropilmetil cellulosa, idrossipropilcellulosa, titanio diossido (E171), glicole polietilenico].

### 6.2 Incompatibilità

Non applicabile

### **6.3 Periodo di validità**

34 mesi.

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

Nessuna particolare istruzione per la conservazione.

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

24 compresse giallo-pallide e 4 compresse bianche in blister (PVC/alluminio)

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

Le confezioni sono da 1 x 28, 3 x 28 e 6 x 28. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

Nessuna istruzione particolare.

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

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

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

AIC n. 034922017 - 24 compresse giallo-pallide e 4 compresse bianche in confezione calendario (PVC/alluminio), scatola da 1

AIC n. 034922029 - 24 compresse giallo-pallide e 4 compresse bianche in confezione calendario (PVC/alluminio), scatola da 3

AIC n. 034922031 - 24 compresse giallo-pallide e 4 compresse bianche in confezione calendario (PVC/alluminio), scatola da 6

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

Data della prima autorizzazione in commercio: 11 Settembre 2000

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