

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Bonisara 0,03 mg/2 mg compresse rivestite con film

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa rivestita con film contiene 0,03 mg di etinilestradiolo e 2,0 mg di dienogest.

Eccipiente con effetto noto: 57,170 mg di lattosio monoidrato

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film

*Aspetto:* compressa rivestita con film rotonda, bianca e biconvessa.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

- Contraccezione ormonale

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

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Una compressa rivestita con film di Bonisara al giorno per 21 giorni consecutivi.

La compressa deve essere assunta intera (non masticata) approssimativamente alla stessa ora ogni giorno, se necessario con un po' di liquido.

La prima compressa viene rimossa dal blister nella posizione contrassegnata con il giorno della settimana in cui l'assunzione delle compresse ha inizio (ad esempio, "Lu" per lunedì).

Le compresse successive sono prese nel verso della freccia, fino a quando il blister non è finito.

Dopo 21 giorni, durante i successivi 7 giorni di intervallo liberi dalla pillola, l'emorragia da interruzione normalmente inizia 2-4 giorni dopo aver preso l'ultima compressa.

Dopo i 7 giorni di intervallo, l'assunzione delle compresse va continuata con il blister successivo, indipendentemente dal fatto che il sanguinamento sia già cessato o continui ancora.

La protezione contraccettiva è prevista anche durante i 7 giorni di intervallo liberi dalla pillola.

### Iniziare a prendere Bonisara

- *Nessun uso precedente di contraccettivi ormonali orali nel mese precedente:*

L'assunzione della compressa è iniziata al giorno 1 del ciclo (giorno 1 delle mestruazioni). Quando assunto correttamente, la copertura contraccettiva è fornita dal primo giorno di assunzione della compressa.

Se la donna inizia ad assumere le compresse tra il giorno 2 e il giorno 5, deve essere utilizzato in aggiunta un metodo contraccettivo non ormonale (metodo di barriera) durante i primi 7 giorni di assunzione della compressa.

- *Passaggio da un altro metodo contraccettivo ormonale combinato (contraccettivo orale combinato, anello vaginale, cerotto transdermico):*

La donna deve iniziare ad assumere Bonisara il giorno dopo il consueto intervallo senza compressa o dopo l'intervallo di compresse placebo del precedente contraccettivo orale combinato.

Se è stato precedentemente usato un anello vaginale o un cerotto transdermico, la donna deve preferibilmente iniziare l'assunzione di Bonisara il giorno della loro rimozione, o al più tardi al momento in cui si prevede la prossima applicazione.

- *Passaggio da un prodotto a base di solo progestinico (pillola a base di solo progestinico, impianto, iniezione) o un dispositivo intrauterino:*

Se la donna sta assumendo la *pillola a base di solo progestinico*, il passaggio può essere effettuato in qualsiasi giorno abbia scelto; il passaggio da un impianto o un dispositivo intrauterino deve avvenire il giorno della loro rimozione; il passaggio da un contraccettivo iniettabile deve avvenire il giorno in cui si sarebbe dovuta eseguire la successiva iniezione. In ogni caso, è necessario l'uso di un metodo contraccettivo non ormonale aggiuntivo (metodo di barriera) durante i primi 7 giorni di assunzione di Bonisara.

- *Dopo un aborto avvenuto al primo trimestre:*

La donna può iniziare immediatamente il trattamento con Bonisara. In questo caso, non è richiesta alcuna misura contraccettiva aggiuntiva.

- *Dopo un parto o dopo un aborto avvenuto nel secondo trimestre (per l'uso durante l'allattamento, vedere il paragrafo 4.6):*

Poiché il rischio di eventi tromboembolici è aumentato nell'immediato periodo *post partum*, le donne non devono iniziare l'assunzione di contraccettivi orali per almeno 21-28 giorni dopo il parto nel caso di donne che non stanno allattando o dopo un aborto nel secondo trimestre.

Durante i primi 7 giorni di assunzione della compressa, deve essere usato un metodo aggiuntivo di contraccezione non ormonale (metodo di barriera). Se c'è già stato un rapporto sessuale, si deve escludere la

possibilità di una gravidanza prima che abbia inizio l'assunzione della compressa o, in alternativa, la donna deve attendere fino al suo primo ciclo mestruale.

### Durata del trattamento

Bonisara può essere utilizzato come metodo di contraccezione ormonale per tutto il tempo che si desidera e non c'è alcun rischio per la salute che ne precluda l'utilizzo (relativamente agli esami di controllo periodici, vedere il paragrafo 4.4).

### Gestione delle compresse dimenticate

Se la donna è in ritardo nell'assunzione della compressa di meno di 12 ore, la protezione contraccettiva non è compromessa. La donna deve assumere la compressa il prima possibile e le successive devono essere prese alla solita ora.

Se la consueta ora di assunzione della compressa è stata superata da più di 12 ore, la protezione contraccettiva può essere ridotta.

Nel caso di mancata assunzione di compresse, devono essere osservate due regole di base:

1. L'assunzione della compressa non deve essere interrotta per più di 7 giorni.
2. Sono necessari oltre 7 giorni consecutivi di assunzione regolare di compresse per ottenere un'adeguata soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio.

Il risultato è il seguente approccio in caso di mancata assunzione di compresse:

#### **Settimana 1**

La donna deve assumere l'ultima compressa dimenticata appena possibile, anche se ciò significa assumere due compresse contemporaneamente. Le compresse successive devono quindi essere assunte alla solita ora. Tuttavia, deve essere utilizzato un metodo di barriera aggiuntivo, per esempio un profilattico, per i successivi 7 giorni. Se c'è stato un rapporto sessuale nei 7 giorni precedenti, deve essere considerata la possibilità di una gravidanza. Più compresse sono state dimenticate e più sono vicine all'intervallo libero da pillola, maggiore è il rischio di gravidanza.

#### **Settimana 2**

La donna deve assumere l'ultima compressa dimenticata appena possibile, anche se ciò significa assumere due compresse contemporaneamente. Le compresse successive devono quindi essere prese alla solita ora. Se le compresse sono state assunte correttamente nei 7 giorni precedenti la prima compressa dimenticata, non vi è alcuna necessità di utilizzare ulteriori misure di protezione. Se, tuttavia, più di 1 compressa è stata dimenticata, deve essere raccomandato l'uso di misure di protezione supplementari per 7 giorni.

#### **Settimana 3**

A causa dell'imminente intervallo di 7 giorni libero da pillola, non può essere più garantita la piena protezione contraccettiva. Tuttavia, modificando lo schema di assunzione delle compresse, la riduzione della protezione

contraccettiva può ancora essere evitata. Se si segue una delle due procedure seguenti, non vi è di conseguenza alcuna necessità di ulteriori misure contraccettive, a condizione che le compresse siano state prese correttamente nei 7 giorni precedenti la prima compressa dimenticata. Se questo non è il caso, si deve seguire la prima di queste due opzioni e si devono utilizzare ulteriori misure di protezione per i successivi 7 giorni:

1. La paziente deve prendere l'ultima compressa dimenticata non appena se ne ricorda, anche se ciò significa prendere due compresse nello stesso momento. Le compresse successive devono quindi essere prese alla solita ora. L'assunzione delle compresse dal blister successivo viene iniziata immediatamente una volta che l'attuale blister è finito, cioè non ci deve essere alcun intervallo libero da pillola tra i due blister. E' improbabile che l'emorragia da interruzione si verifichi fino alla fine del secondo blister; tuttavia, durante l'assunzione delle compresse, possono verificarsi spotting o metrorragia da interruzione.
2. Si può anche consigliare alla donna di smettere di prendere le compresse dall'attuale blister, osservando un intervallo di 7 giorni liberi da pillola, compresi i giorni in cui le compresse sono state dimenticate. Successivamente, l'assunzione delle compresse deve proseguire con il nuovo blister.

Se, dopo aver dimenticato la compressa, non si verifica alcuna emorragia da interruzione nel primo intervallo libero da pillola, si deve considerare la possibilità di una gravidanza.

### **Che cosa fare in caso di vomito o diarrea**

In caso di gravi disturbi gastrointestinali, l'assorbimento può essere incompleto e sono necessarie ulteriori misure contraccettive. In caso di vomito entro 3-4 ore dall'assunzione della compressa, occorre assumere una nuova compressa il prima possibile. Se trascorrono più di 12 ore, la donna deve seguire le raccomandazioni per le compresse dimenticate descritte al paragrafo 4.2 "Gestione delle compresse dimenticate". Se si vuole mantenere il consueto schema posologico, la compressa(e) di sostituzione deve essere assunta da un altro blister. In caso di disturbi gastrointestinali persistenti o ricorrenti, devono essere utilizzati in aggiunta metodi di contraccettazione non ormonali e il medico deve essere informato.

### **Ritardare l'emorragia da interruzione**

Per ritardare l'emorragia da interruzione, la donna deve continuare a prendere le compresse dal successivo blister di Bonisara immediatamente, senza alcun intervallo libero da pillola. L'emorragia da interruzione può essere ritardata fino a quando lo desidera la donna, ma non oltre la fine del secondo blister. Durante questo periodo, possono verificarsi metrorragia da interruzione o spotting. Dopo i consueti 7 giorni di intervallo liberi da pillola, la donna può continuare l'assunzione di Bonisara come al solito.

Per rinviare l'emorragia da interruzione ad un giorno della settimana diverso da quello ottenuto con l'attuale schema posologico, si può abbreviare il successivo intervallo libero da pillola di quanti giorni si desidera. Più breve è l'intervallo, maggiore sarà la probabilità che l'emorragia da interruzione sia assente e che si verifichino metrorragia da interruzione o spotting durante l'assunzione del blister successivo (proprio come quando si ritarda un ciclo mestruale).

## **4.3 Controindicazioni**

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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

Se una qualsiasi delle condizioni elencate si verificano per la prima volta durante l'assunzione delle compresse, l'utilizzatore deve immediatamente interrompere l'assunzione delle compresse.

- Presenza o rischio di tromboembolia venosa (TEV)
  - o Tromboembolia venosa – TEV in corso (con assunzione di anticoagulanti) o pregressa (ad es. trombosi venosa profonda [TVP] o embolia polmonare [EP])
  - o Predisposizione ereditaria o acquisita nota alla tromboembolia venosa, come resistenza alla proteina C attivata (incluso fattore V di Leiden), carenza di antitrombina III, carenza di proteina C, carenza di proteina S
  - o Intervento chirurgico maggiore con immobilizzazione prolungata (vedere paragrafo 4.4)
  - o Rischio elevato di tromboembolia venosa dovuto alla presenza di più fattori di rischio (vedere paragrafo 4.4)
  
- Presenza o rischio di tromboembolia arteriosa (TEA)
  - o Tromboembolia arteriosa – tromboembolia arteriosa in corso o pregressa (ad es. infarto miocardico) o condizioni prodromiche (ad es. angina pectoris)
  - o Malattia cerebrovascolare – ictus in corso o pregresso o condizioni prodromiche (ad es. attacco ischemico transitorio (transient ischaemic attack, TIA))
  - o Predisposizione ereditaria o acquisita nota alla tromboembolia arteriosa, come iperomocisteminemia e anticorpi antifosfolipidi (anticorpi anticardiolipina, lupus anticoagulante)
  - o Precedenti di emicrania con sintomi neurologici focali
  - o Rischio elevato di tromboembolia arteriosa dovuto alla presenza di più fattori di rischio (vedere paragrafo 4.4) o alla presenza di un fattore di rischio grave come:
    - diabete mellito con sintomi vascolari
    - ipertensione grave
    - dislipoproteinemia grave
  
- ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- patologia del fegato in atto o pregressa, se la funzione epatica non è tornata alla normalità (inclusa sindrome di Dubin-Johnson e sindrome di Rotor)
- tumori epatici in atto o pregressi
- tumori maligni, accertati o sospetti, dipendenti da ormoni sessuali (ad es., della mammella o dell'endometrio)
- pancreatite in atto o pregressa se accompagnata da grave ipertrigliceridemia
- sanguinamento vaginale di natura non accertata

La presenza di un fattore di rischio grave o di diversi fattori di rischio per la malattia vascolare venosa o arteriosa può, a seconda del tipo e della gravità, rappresentare una controindicazione (vedere paragrafo 4.4).

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

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

## **Avvertenze**

Nel caso in cui fosse presente una delle condizioni o uno dei fattori di rischio menzionati sotto, l' idoneità di Bonisara 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 Bonisara 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. Non è ancora noto in che modo il rischio associato a Bonisara si confronti con questi prodotti a minor rischio. 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 ai COC, il modo in cui i suoi attuali fattori di rischio influenzano tale rischio e il fatto che il rischio che sviluppi una TEV è massimo nel primo anno di utilizzo. Vi sono anche alcune evidenze che il rischio aumenti quando l'assunzione di un COC viene ripresa dopo una pausa di 4 o più settimane.**

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

Gli studi epidemiologici su donne che usano contraccettivi orali combinati a basse dosi (< 50 µg di etinilestradiolo) hanno evidenziato che un numero di donne compreso tra 6 e 12 su 10.000 svilupperanno una TEV in un anno.

Si stima che su 10.000 donne che usano un COC contenente levonorgestrel, circa 6<sup>1</sup> svilupperanno una TEV in un anno.

Dati epidemiologici limitati suggeriscono che il rischio di TEV associato a COC contenenti dienogest possa essere simile al rischio associato a COC contenenti levonorgestrel.

Il numero di TEV all'anno è inferiore al numero previsto nelle donne in gravidanza o nel periodo post-parto.

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

Molto raramente in donne che usano COC sono stati riportati casi di trombosi in altri vasi sanguigni, ad esempio vene e arterie epatiche, mesenteriche, renali o retiniche.

### **Fattori di rischio di TEV**

Il rischio di complicanze tromboemboliche venose nelle donne che usano COC può aumentare sostanzialmente se sono presenti fattori di rischio aggiuntivi, specialmente se tali fattori di rischio sono più di uno (vedere la tabella).

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

**Tabella: Fattori di rischio di TEV**

<b>Fattore di rischio</b>	<b>Commento</b>
Obesità (indice di massa corporea (IMC) superiore a 30 kg/m <sup>2</sup> )	Il rischio aumenta considerevolmente all'aumentare dell'IMC. Particolarmente importante da considerare se sono presenti anche altri fattori di rischio.
Immobilizzazione prolungata, interventi chirurgici maggiori, interventi chirurgici di qualsiasi tipo a gambe e pelvi, interventi neurochirurgici o trauma maggiore  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	In queste situazioni è consigliabile interrompere l'uso del cerotto/della pillola/dell'anello (in caso di interventi elettivi almeno quattro settimane prima) e non riavviarlo fino a due settimane dopo la ripresa completa della mobilità. Per evitare gravidanze indesiderate si deve utilizzare un altro metodo contraccettivo. Se Bonisara non è stato interrotto prima, deve essere preso in considerazione un trattamento antitrombotico.
Anamnesi familiare positiva (tromboembolia venosa in un fratello o un genitore, specialmente in età relativamente giovane, cioè prima dei 50 anni).	Se si sospetta una predisposizione ereditaria, la donna deve essere inviata a uno specialista per un parere prima di decidere l'assunzione di qualsiasi COC.
Altre condizioni mediche associate a TEV	Cancro, lupus eritematoso sistemico, sindrome emolitica uremica, malattie intestinali infiammatorie croniche (malattia di Crohn o colite ulcerosa) e anemia falciforme.
Età avanzata	In particolare al di sopra dei 35 anni

Non vi è accordo sul possibile ruolo delle vene varicose e della tromboflebite superficiale nell'esordio e nella progressione della trombosi venosa. Il maggior rischio di tromboembolia in gravidanza, in particolare nel periodo di 6 settimane del puerperio, deve essere preso in considerazione (per informazioni su "Gravidanza e allattamento" vedere paragrafo 4.6).

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

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

I sintomi di trombosi venosa profonda (TVP) possono includere:

- gonfiore unilaterale della gamba e/o del piede o lungo una vena della gamba;
- dolore o sensibilità alla gamba che può essere avvertito solo in piedi o camminando;
- maggiore sensazione di calore nella gamba colpita; pelle della gamba arrossata o con colorazione anomala.

I sintomi di embolia polmonare (EP) possono includere:

- comparsa improvvisa e inspiegata di mancanza di respiro e di respirazione accelerata;
- tosse improvvisa che può essere associata a emottisi;
- dolore acuto al torace;
- stordimento grave o capogiri;
- battito cardiaco accelerato o irregolare.

Alcuni di questi sintomi (come “mancanza di respiro” e “tosse”) sono aspecifici e possono essere interpretati erroneamente come eventi più comuni o meno gravi (ad es. infezioni delle vie respiratorie).

Altri segni di occlusione vascolare possono includere: dolore improvviso, gonfiore o colorazione blu pallida di un'estremità.

Se l'occlusione ha luogo nell'occhio i sintomi possono variare da offuscamento indolore della vista fino a perdita della vista. Talvolta la perdita della vista avviene quasi immediatamente.

### **Rischio di tromboembolia arteriosa (TEA)**

Studi epidemiologici hanno associato l'uso dei COC a un aumento del rischio di tromboembolie arteriose (infarto miocardico) o di incidenti cerebrovascolari (ad es. attacco ischemico transitorio, ictus). Gli eventi tromboembolici arteriosi possono essere fatali.

### **Fattori di rischio di TEA**

Il rischio di complicanze tromboemboliche arteriose o di un incidente cerebrovascolare nelle donne che utilizzano COC aumenta in presenza di fattori di rischio (vedere la tabella). Bonisara è controindicato se una donna presenta un fattore di rischio grave o più fattori di rischio di TEA che aumentano il suo rischio di trombosi arteriosa (vedere paragrafo 4.3). Se una donna presenta più di un fattore di rischio, è possibile che l'aumento del rischio sia maggiore della somma dei singoli fattori; in questo caso deve essere considerato il suo rischio totale. Se si ritiene che il rapporto rischi-benefici sia negativo, non si deve prescrivere un COC (vedere paragrafo 4.3).

### **Tabella: Fattori di rischio di TEA**

<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 COC.

I sintomi di incidente cerebrovascolare possono includere:

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

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

I sintomi di infarto miocardico (IM) possono includere:

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

Le utilizzatrici dei contraccettivi orali combinati devono essere istruite in modo specifico a consultare il medico in caso si verificano possibili segni di trombosi. L'assunzione dei contraccettivi orali combinati deve essere interrotta in caso di trombosi sospetta o confermata. A causa del potenziale teratogeno della terapia anticoagulante (cumarinici), deve essere scelto un metodo contraccettivo alternativo appropriato.

Deve essere considerato l'aumento del rischio di insorgenza di eventi tromboembolici nel puerperio (vedere paragrafo 4.6 "Fertilità, gravidanza e

allattamento”).

## Tumori

### *Seno*

Una meta-analisi di 54 studi epidemiologici ha mostrato un leggero aumento del rischio (RR = 1,24) di cancro al seno nelle donne che attualmente stanno usando contraccettivi orali combinati. Questo aumento del rischio ritorna gradualmente al rischio di base legato all'età entro 10 anni dopo l'interruzione dei contraccettivi orali combinati. Poiché il cancro al seno si verifica raramente nelle donne sotto i 40 anni di età, il numero di casi aggiuntivi di cancro al seno nelle utilizzatrici di contraccettivi orali combinati, o coloro che hanno precedentemente preso contraccettivi orali combinati, è ridotto se comparato al rischio complessivo di cancro al seno.

### *Cervice*

In alcuni studi epidemiologici, si è osservato un aumento del rischio per l'insorgenza del carcinoma alla cervice durante l'uso a lungo termine di contraccettivi orali combinati (> 5 anni). Tuttavia, continua ad essere ancora motivo di controversia in che misura tale risultato possa essere attribuito a comportamento sessuale e altri fattori, come l'infezione da papillomavirus umano (HPV).

### *Fegato*

In rari casi, nelle utilizzatrici di contraccettivo orale combinato sono stati riportati tumori benigni del fegato e - ancor più raramente - tumori epatici maligni. In casi isolati, questi tumori hanno portato ad un'emorragia intra addominale potenzialmente fatale. Se durante l'uso di contraccettivi orali combinati nelle donne si verifica grave dolore epigastrico, epatomegalia o segni di emorragia intra addominale, si deve considerare la presenza di un tumore epatico nell'ambito di una diagnosi differenziale.

## Altre malattie

Le donne con ipertrigliceridemia, o una storia familiare positiva per questa patologia, possono essere esposte ad aumento del rischio di sviluppare pancreatite durante il trattamento con contraccettivi orali combinati.

Nonostante sia stato segnalato un leggero aumento della pressione arteriosa in molte donne che assumono contraccettivi orali combinati, è raro un aumento clinicamente rilevante della pressione sanguigna. Tuttavia, se si sviluppa ipertensione persistente clinicamente significativa durante l'uso del contraccettivo orale combinato, l'assunzione di questi ultimi deve essere sospesa in via precauzionale e l'ipertensione deve essere trattata. Se necessario, si può considerare di riprendere il trattamento con il contraccettivo orale combinato non appena i valori pressori siano normalizzati a seguito di terapia antiipertensiva. Se durante l'uso del contraccettivo orale combinato, nei casi di ipertensione preesistente, i valori della pressione sanguigna sono costantemente elevati o un incremento significativo della pressione sanguigna non risponde adeguatamente alla terapia antiipertensiva, il contraccettivo orale combinato deve essere interrotto.

L'insorgenza o il peggioramento delle seguenti malattie sono state riportate sia in gravidanza che durante l'uso di contraccettivi orali combinati, anche se non può essere dimostrato alcun nesso preciso con l'uso dei contraccettivi orali

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

combinati: ittero e/o prurito correlati a colestasi, calcoli biliari, porfiria, lupus eritematoso sistemico, sindrome emolitico uremica, corea di Sydenham, herpes gestazionale, perdita dell'udito da otosclerosi.

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

La disfunzione epatica acuta o cronica può richiedere l'interruzione del contraccettivo orale combinato fino a quando i parametri di funzione epatica non siano tornati nella norma. La ricomparsa di ittero colestatico e/o prurito da colestasi, che si è verificato per la prima volta in una precedente gravidanza o durante un precedente trattamento con ormoni steroidei sessuali, richiede l'interruzione del contraccettivo orale combinato.

Sebbene i contraccettivi orali combinati possano avere un'influenza sulla resistenza periferica all'insulina e sulla tolleranza al glucosio, non vi sono indicazioni della necessità di cambiare il regime terapeutico nelle pazienti diabetiche che usano contraccettivi orali combinati a basso dosaggio (< 0,05 mg di etinilestradiolo). Tuttavia, i diabetici devono essere attentamente monitorati in particolare durante il periodo iniziale di assunzione dei contraccettivi orali combinati.

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

Può occasionalmente verificarsi cloasma, soprattutto nelle donne con storia di cloasma gravidico. Le donne predisposte al cloasma devono evitare la luce solare o i raggi ultravioletti durante il trattamento con contraccettivi orali combinati.

#### *Sanguinamento irregolare*

Sono stati osservati metrorragia da interruzione o spotting nelle utilizzatrici di contraccettivi orali combinati, in particolare durante i primi mesi di assunzione. Una valutazione di tali sanguinamenti intermestruali, quindi, è significativa solo dopo che la donna ha assunto le compresse per circa tre mesi. A questo proposito, il tipo e la dose del progestinico possono avere rilevanza. Se le emorragie irregolari persistono o si ripresentano dopo precedenti cicli regolari, devono essere considerate cause non ormonali e, come per tutti i casi di perdite ematiche vaginali, devono essere adottate adeguate misure diagnostiche per escludere malattie maligne e gravidanza. Quando entrambi sono stati esclusi, Bonisara può essere ripreso o può essere effettuato il passaggio ad un altro contraccettivo ormonale. Sanguinamenti intermestruali possono essere indicativi di una ridotta efficacia contraccettiva (vedere paragrafi 4.2 e 4.5).

In alcune donne, l'emorragia da interruzione può essere assente durante l'intervallo libero da pillola. Se, prima della prima emorragia da interruzione assente, Bonisara non è stato assunto secondo le istruzioni contenute nel paragrafo 4.2, o se l'emorragia da interruzione è assente per due cicli consecutivi, deve essere esclusa la gravidanza prima di un ulteriore uso.

In seguito all'interruzione dei contraccettivi ormonali, può essere necessario che passi del tempo prima che i cicli mestruali tornino alla normalità.

## Ridotta efficacia

L'efficacia contraccettiva di Bonisara può essere compromessa

- Se le compresse vengono dimenticate (vedere paragrafo 4.2),
- In caso di vomito o diarrea (vedere paragrafo 4.2),
- Se si assumono in concomitanza alcuni altri medicinali (vedere paragrafo 4.5).

Se si assumono in concomitanza i contraccettivi orali combinati e l'erba di S. Giovanni, si raccomanda un metodo contraccettivo non ormonale aggiuntivo (vedere paragrafo 4.5).

## **Esami/visite mediche**

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

L'esame medico completo deve anche essere regolarmente ripetuto durante l'uso di contraccettivi orali combinati. I check-up clinici regolari sono importanti anche perché le controindicazioni (come gli attacchi ischemici transitori) o i fattori di rischio (come una storia familiare di trombosi venosa o arteriosa) possono talvolta verificarsi per la prima volta durante l'uso di Bonisara. L'entità e la frequenza di questi controlli deve essere determinata individualmente; in particolare, devono essere eseguiti i seguenti esami: misurazione della pressione sanguigna, esami del seno, dell'addome e degli organi pelvici, inclusa la citologia cervicale, e la determinazione dei parametri rilevanti di laboratorio.

Questo medicinale contiene 57 mg di lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da galattosemia, da deficit di lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

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

Le interazioni tra etinilestradiolo e dienogest, le sostanze attive di Bonisara, e altri medicinali possono aumentare o diminuire le concentrazioni sieriche di entrambi gli steroidi sessuali.

Le basse concentrazioni sieriche di etinilestradiolo/dienogest possono portare ad un aumento della metrorragia da interruzione e dei disturbi del ciclo **mestruale e ridurre l'efficacia contraccettiva di Bonisara; elevati livelli di**

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

etinilestradiolo/dienogest nel siero possono portare ad un aumento della frequenza e della gravità degli effetti indesiderati.

#### I seguenti principi attivi possono abbassare la concentrazione sierica degli ormoni sessuali contenuti in Bonisara

- Tutti gli agenti che aumentano la motilità gastrointestinale, ad es metoclopramide,
- Principi attivi che inducono gli enzimi microsomiali nel fegato, come rifampicina, rifabutina, barbiturici, antiepilettici (ad es. barbexaclone, carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoina, primidone, topiramato e felbamato), griseofulvina, modafinil, erba di S. Giovanni (*Hypericum perforatum*). E' stato riportato che i due inibitori della proteasi HIV (ad es. ritonavir) e inibitori non-nucleosidici della trascrittasi inversa (ad es. nevirapina, efavirenz) e combinazioni di entrambi possono influenzare il metabolismo epatico
- Alcuni antibiotici (per es. ampicillina, tetraciclina), possibilmente a causa di una diminuzione della circolazione enteroepatica degli estrogeni.

Durante il trattamento con queste sostanze attive in concomitanza con Bonisara, deve essere utilizzato in aggiunta un metodo di contraccezione non ormonale durante il trattamento e per i primi 7 giorni successivi.

Per le sostanze attive che riducono la concentrazione sierica di steroidi sessuali attraverso l'induzione degli enzimi epatici microsomiali, deve essere utilizzato in aggiunta un metodo di contraccezione non ormonale durante la terapia concomitante e per 28 giorni dopo la sua interruzione.

Se l'assunzione concomitante di medicinali che contengono questi principi attivi si prolunga oltre l'ultima compressa del blister, il nuovo blister deve essere iniziato immediatamente dopo l'ultima compressa dell'attuale blister, senza il consueto intervallo libero da pillola.

Se è necessaria una terapia a lungo termine con queste sostanze attive, la donna deve preferibilmente utilizzare solo metodi di contraccezione non ormonali.

#### Effetto di Bonisara su altri medicinali

I contraccettivi orali come Bonisara possono influenzare il metabolismo di alcuni altri principi attivi.

Di conseguenza, le concentrazioni plasmatiche e tissutali possono sia aumentare (ad es. ciclosporina) che diminuire (ad es. lamotrigina).

Poiché studi *in vitro* hanno rivelato che il dienogest, a concentrazioni rilevanti, non inibisce gli enzimi del citocromo P450, non ci si aspetta tali interazioni farmacologiche.

I Riassunti delle Caratteristiche del Prodotto di ciascun medicinale prescritto devono essere riesaminati per possibili interazioni con Bonisara.

La necessità di insulina o antidiabetici orali può essere modificata come risultato di un effetto sulla tolleranza al glucosio.

#### Interazioni con test di laboratorio

Durante l'uso di contraccettivi orali combinati, i risultati di alcuni esami di laboratorio possono essere alterati, compresi quelli utilizzati per determinare la funzione di fegato, corteccia surrenale, renale e tiroide, i livelli plasmatici delle

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

proteine di trasporto (ad es. globulina legante l'ormone sessuale [SHBG], lipoproteine), i parametri del metabolismo dei carboidrati, della coagulazione e della fibrinolisi. La natura e l'entità di tali variazioni sono in parte dipendenti dalla dose degli ormoni utilizzata.

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

### *Gravidanza*

Bonisara non deve essere assunto durante la gravidanza.

La gravidanza deve essere esclusa prima di assumere questo medicinale. Se durante l'assunzione si verifica una gravidanza, il medicinale deve essere immediatamente sospeso.

Ampi studi epidemiologici non hanno evidenziato né un aumento del rischio di malformazioni nei bambini nati da madri che assumevano contraccettivi orali combinati prima della gravidanza, né alcun effetto teratogeno quando i contraccettivi orali combinati erano inavvertitamente assunti durante le fasi iniziali della gravidanza. Nessuno di questi studi è stato condotto con Bonisara.

Studi sugli animali hanno mostrato effetti indesiderati durante la gestazione e l'allattamento (vedere paragrafo 5.3). Sulla base di questi risultati di studi sugli animali, non possono essere esclusi effetti indesiderati attribuibili agli effetti ormonali dei principi attivi. Tuttavia, l'esperienza generale con i contraccettivi orali combinati durante la gravidanza non ha fornito evidenza di effetti indesiderati negli uomini.

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

### *Allattamento*

Bonisara non deve essere assunto durante l'allattamento.

L'allattamento può essere influenzato dai contraccettivi orali combinati, in quanto possono portare ad una riduzione della quantità di latte e ad una composizione alterata del latte materno. Piccole quantità di steroidi contraccettivi e/o dei loro metaboliti possono passare nel latte materno durante l'uso di contraccettivi orali combinati e avere effetti sul neonato.

Pertanto, l'uso dei contraccettivi orali combinati non deve in generale essere raccomandato fino a quando il bambino è completamente svezzato.

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

Non è stato effettuato alcuno studio sugli effetti sulla capacità di guidare o utilizzare macchinari.

## **4.8 Effetti indesiderati**

Nella tabella seguente, sono state attribuite le frequenze agli effetti indesiderati. Queste si basano sulle frequenze di effetti indesiderati rilevati con dienogest/etinilestradiolo in studi clinici (n = 3.590 donne).

Le seguenti categorie sono utilizzate per esprimere la frequenza degli effetti indesiderati:

Molto comune ( $\geq 1/10$ )

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Comune ( $\geq 1/100$ ,  $<1/10$ )

Non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $<1/100$ )

Raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $<1/1.000$ )

Molto raro ( $<1/10.000$ )

Non nota (non può essere definita sulla base dai dati disponibili)

Sono stati riportati i seguenti effetti indesiderati durante l'uso di dienogest/etinilestradiolo in studi clinici:

Classificazioni e per sistemi e organi	Frequenza degli effetti indesiderati			
	Comune	Non comune	Raro	Non nota
Infezioni ed infestazioni		Vaginiti/vulvogniti, candidosi vaginali o infezioni fungine vaginali	Salpingo-ooforite, infezioni del tratto urinario, cistite, endometrite, mastite, cervicite, infezioni fungine, candidosi, herpes orale, influenza, bronchite, sinusite, infezioni del tratto respiratorio superiore, infezioni virali	
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)			Leiomioma uterino, lipoma del seno	
Patologie del sistema emolinfopoietico			Anemia	
Patologie endocrine			Virilismo	
Disturbi del sistema immunitario			Reazioni allergiche	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Aumento dell'appetito	Anoressia	
Disturbi psichiatrici		Umore depresso	Depressione, disturbi mentali,	Cambiamenti d'umore,

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016

*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*

			insonnia, disturbi del sonno, aggressività, apatia	diminuzione del desiderio sessuale, aumento del desiderio sessuale
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Capogiro, emicrania, stordimento, nervosismo	Ictus ischemico, disturbi cerebrovascolari, distonia	
Patologie dell'occhio			Occhi secchi, irritazione agli occhi, oscillopsia, compromissione della vista, congiuntiviti	Intolleranza alle lenti a contatto
Patologie dell'orecchio e del labirinto			Improvvisa perdita dell'udito, tinnito, vertigini, deterioramento dell'udito	
Patologie cardiache			Disturbi cardiovascolari, tachicardia <sup>1</sup>	
Patologie vascolari		Ipertensione, ipotensione	Tromboflebiti, trombosi/emboli a polmonare, ipertensione diastolica, disregolazione ortostatica, vampate di calore, vene varicose, fastidio alle vene, dolore alle vene, ematoma, tromboembolia venosa (TEV) o tromboembolia arteriosa (TEA)	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			Asma, iperventilazione	
Patologie gastrointestinali		Dolore addominale <sup>2</sup> , addome "acuto", nausea, vomito, diarrea	Gastrite, enterite, dispepsia	
Patologia della		Acne, alopecia,	Dermatite	Orticaria,

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).



cute e del tessuto sottocutaneo		eruzione cutanea <sup>3</sup> , prurito <sup>4</sup>	allergica, dermatite atopica, neurodermatite, eczema, psoriasi, iperidrosi, cloasma, alterazioni della pigmentazione/iperpigmentazione, seborrea, forfora, irsutismo, cambiamenti della pelle, reazioni cutanee, pelle a buccia d'arancia, nevo a stella, ipertricosi	eritema nodoso, eritema multiforme
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo			Dolore alla schiena, patologie muscoloscheletriche, mialgia, dolore alle estremità	
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Mastodini a <sup>5</sup>	Emorragia da interruzione irregolare <sup>6</sup> , sanguinamento intermestruale <sup>7</sup> , aumento del volume mammario <sup>8</sup> , edema mammario, dismenorrea, secrezione vaginale, cisti ovariche, dolore pelvico, cambiamenti nelle secrezioni vaginali	Displasia cervicale, cisti annessiali, dolore degli annessi, cisti al seno, mastopatia fibrocistica, dispareunia, galattorrea, alterazioni mestruali	Secrezioni mammarie
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Astenia <sup>9</sup> , debolezza	Sintomi simil-influenzali, dolore toracico, edema periferico, infiammazione, ipertensione, irritabilità	Ritenzione di liquidi

Esami diagnostici		Cambiamenti del peso <sup>10</sup>	Aumento dei trigliceridi del sangue, ipercolesterolemia	
Patologie congenite, familiari e genetiche			Manifestazioni di mammella accessoria asintomatica	

<sup>1</sup> compreso aumento della frequenza cardiaca

<sup>2</sup> compreso il dolore nella parte superiore e parte inferiore dell'addome, disturbi addominali, flatulenza

<sup>3</sup> compreso esantema maculare

<sup>4</sup> compreso prurito generalizzato

<sup>5</sup> compreso malessere al seno e tensione del seno

<sup>6</sup> compresi menorragia, ipomenorrea, oligomenorrea e amenorrea

<sup>7</sup> composto da sanguinamento vaginale e metrorragia

<sup>8</sup> tra cui gonfiore del seno/turgore

<sup>9</sup> tra cui astenia e malessere

<sup>10</sup> tra cui l'aumento di peso, perdita e fluttuazioni

Per descrivere un determinato effetto indesiderato, sono stati elencati i termini MedDRA più adatti a ciascun caso (versione 12.0). Sinonimi o malattie correlate non sono elencate, ma devono comunque essere prese in considerazione.

#### Descrizione di alcune reazioni avverse

Nelle donne che usano COC è stato osservato un maggior rischio di eventi trombotici e tromboembolici arteriosi e venosi, tra cui infarto miocardico, ictus, attacchi ischemici transitori, trombosi venosa ed embolia polmonare, e tale rischio è discusso più dettagliatamente nel paragrafo 4.4.

*Inoltre, i seguenti effetti indesiderati sono stati riportati con l'uso di contraccettivi orali combinati (vedere paragrafo 4.4):*

- cambiamento della tolleranza al glucosio o effetto sulla resistenza periferica all'insulina
- tumori epatici (benigni e maligni)
- disfunzione epatica
- insorgenza o aggravamento di patologie, per le quali non vi è alcuna chiara connessione con l'uso di contraccettivi orali combinati: ittero e/o prurito in associazione con colestasi, formazione di calcoli biliari, malattia di Crohn, colite ulcerosa, porfiria, lupus eritematoso sistemico, herpes gestazionale, corea di Sydenham, sindrome uremica emolitica, ittero colestatico, perdita dell'udito da otosclerosi, carcinoma cervicale
- cloasma
- nelle donne con angioedema ereditario, gli estrogeni esogeni possono indurre o aggravare i sintomi dell'angioedema.

La frequenza di diagnosi di tumore al seno è leggermente aumentata nelle donne che utilizzano contraccettivi orali. Poiché il tumore al seno si verifica raramente in donne al di sotto dei 40 anni, il numero di casi aggiuntivi rispetto al rischio complessivo è piccolo. Non è nota la relazione causale con l'uso di contraccettivi orali combinati. Per ulteriori informazioni, vedere paragrafi 4.3 e 4.4.

#### **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 di segnalazione

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

## 4.9 Sovradosaggio

La tossicità acuta orale di etinilestradiolo e dienogest è bassa. I sintomi di un sovradosaggio con i contraccettivi orali combinati in adulti e bambini possono comprendere: nausea, vomito, tensione del seno, sensazione di testa vuota, dolore addominale, sonnolenza/affaticamento; può verificarsi sanguinamento vaginale in donne e ragazze. Non esiste alcun antidoto specifico. Il trattamento deve essere sintomatico.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: progestinici ed estrogeni, associazioni fisse, codice ATC: G03AA.

Bonisara è un contraccettivo orale combinato contenente etinilestradiolo (un estrogeno) e dienogest (un progestinico).

L'effetto contraccettivo di Bonisara si basa sull'interazione di diversi fattori, tra cui i più importanti sono considerati l'inibizione dell'ovulazione e i cambiamenti delle secrezioni vaginali.

Il dienogest è un derivato del 19-nor-testosterone con un'affinità *in vitro* per il recettore del progesterone 10-30 volte più bassa rispetto ad altri progestinici sintetici. I dati sugli animali *in vivo* hanno mostrato un potente effetto progestinico e un effetto anti-androgenico. *In vivo*, il dienogest non ha alcun effetto significativo androgenico, mineralcorticoide o glucocorticoide.

La dose dell'inibizione dell'ovulazione del solo dienogest è calcolata come 1 mg/d.

### 5.2 Proprietà farmacocinetiche

#### Etinilestradiolo

##### *Assorbimento*

In seguito di somministrazione orale, l'etinilestradiolo è rapidamente e completamente assorbito. Il picco delle concentrazioni sieriche di circa 67 pg/ml viene raggiunto dopo circa 1,5-4 ore. Durante l'assorbimento e l'effetto di primo passaggio nel fegato, l'etinilestradiolo è ampiamente metabolizzato, portando ad una biodisponibilità orale media di circa 44%.

##### *Distribuzione*

L'etinilestradiolo è ampiamente (circa il 98%), ma non specificamente legato all'albumina sierica e induce un aumento delle concentrazioni sieriche di globulina legante gli ormoni sessuali (SHBG). Il volume apparente di distribuzione dell'etinilestradiolo è 2,8-8,6 l/kg.

##### *Biotrasformazione*

L'etinilestradiolo è degradato dalla coniugazione pre-sistemica nella mucosa dell'intestino tenue e nel fegato. L'etinilestradiolo è metabolizzato principalmente dall'ossidrilazione aromatica, per cui si formano vari metaboliti

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

idrossilati e metilati, che sono rilevabili nel siero come metaboliti liberi o in forma coniugata con glucuronidi o solfati. L'etinilestradiolo è soggetto a circolazione enteroepatica.

#### *Eliminazione*

I livelli sierici di etinilestradiolo diminuiscono in due fasi, che sono caratterizzate da un'emivita di circa 1 ora e 10-20 ore, rispettivamente. L'etinilestradiolo non è escreto in forma immodificata. I metaboliti sono escreti con le urine e nella bile con un rapporto di 4:6. L'emivita di eliminazione dei metaboliti è di circa 1 giorno.

#### *Condizioni allo stato stazionario*

Le condizioni di stato stazionario vengono raggiunte nella seconda metà del ciclo di trattamento, quando i livelli sierici di etinilestradiolo sono circa due volte più elevati rispetto ad una singola dose.

### Dienogest

#### *Assorbimento*

In seguito a somministrazione orale, il dienogest è rapidamente e quasi completamente assorbito. Il picco delle concentrazioni sieriche di 51 ng/ml viene raggiunto dopo circa 2,5 ore a seguito di una singola dose. È stata dimostrata una biodisponibilità assoluta di circa il 96% in combinazione con l'etinilestradiolo.

#### *Distribuzione*

Il dienogest è legato all'albumina sierica e non si lega a SHBG o alla globulina legante i corticosteroidi (CBG). Circa il 10% del totale delle concentrazioni plasmatiche di sostanza attiva sono disponibili come steroide libero. Il 90% è legato non specificamente all'albumina. Per il dienogest, il volume apparente di distribuzione varia tra 37 e 45 l.

#### *Biotrasformazione*

Mediante ossidrilazione e coniugazione, il dienogest è in gran parte degradato a metaboliti che, endocrinologicamente parlando, sono essenzialmente inattivi. Poiché l'eliminazione plasmatica di questi metaboliti è molto rapida, nel plasma umano non è stato trovato alcun metabolita significativo accanto al dienogest immodificato. La clearance totale (Cl/F) dopo una singola somministrazione è di 3,6 l/h.

#### *Eliminazione*

I livelli sierici del dienogest diminuiscono con un'emivita di circa 9 ore. Solo quantità trascurabili di dienogest sono escreti per via renale in forma immodificata. Dopo somministrazione orale di 0,1 mg di dienogest per kg di peso corporeo, il rapporto di escrezione urinaria-fecale è di 3,2. Circa l'86% della dose somministrata viene eliminata in 6 giorni, con la frazione maggiore, vale a dire il 42%, essendo escreto principalmente attraverso le urine nelle prime 24 ore.

#### *Condizioni allo stato stazionario*

La farmacocinetica del dienogest non è influenzata dal livello di SHBG. Con la somministrazione giornaliera, i livelli sierici di principio attivo aumentano di circa 1,5 volte e si stabilizzano dopo 4 giorni di somministrazione.

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

Studi preclinici con etinilestradiolo e dienogest hanno rivelato gli effetti estrogenici e progestinici attesi.

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno e tossicità riproduttiva. Tuttavia, va considerato che gli steroidi sessuali possono promuovere la crescita di alcuni tumori e tessuti ormono-dipendenti.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Nucleo della compressa:

Lattosio monoidrato  
Amido di mais  
Povidone (30 LP)  
Sodio amido glicolato  
Magnesio stearato

Film di rivestimento:

AcquaPolish bianca costituita da:  
Ipromellosa  
Idrossipropil cellulosa  
Talco  
Olio di semi di cotone idrogenato  
Titanio diossido (E171)

### **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 30°C.

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

Blister (PVC/PVDC/Alluminio) con 21 compresse rivestite con film, 3 x 21 compresse rivestite con film o 6 x 21 compresse rivestite con film in una scatola.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare.

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

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016

*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*

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

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

AIC n. 042709016 - "0,03 mg/2 mg compresse rivestite con film" 1 x 21 compresse in blister PVC/PVDC/Al

AIC n. 042709028 - "0,03 mg/2 mg compresse rivestite con film" 3 x 21 compresse in blister PVC/PVDC/Al

AIC n. 042709030 - "0,03 mg/2 mg compresse rivestite con film" 6 x 21 compresse in blister PVC/PVDC/Al

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

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**