

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Deniselle 150 microgrammi/30 microgrammi compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna compressa contiene 150 microgrammi di desogestrel e 30 microgrammi di etinilestradiolo.

Eccipienti con effetti noti: 1 compressa non rivestita contiene 58 mg di lattosio anidro

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa

Ciascuna compressa è rotonda, di colore bianco-biancastro, con diametro di 5,00 mm, non rivestita, biconvessa, con stampato in rilievo "142" su un lato e liscia sull'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Contracezione orale

La decisione di prescrivere Deniselle 150 microgrammi/30 microgrammi compresse 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 Deniselle 150 microgrammi/30 microgrammi compresse e quello associato ad altri Contraccettivi Ormonali Combinati (COC) (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Come prendere Deniselle 150 microgrammi/30 microgrammi compresse

Le compresse devono essere assunte ogni giorno all'incirca alla stessa ora, se necessario con un po' di liquido, nell'ordine indicato sul blister. Assumere ogni giorno una compressa per 21 giorni consecutivi. Ciascuna confezione successiva deve essere iniziata dopo un intervallo di 7 giorni libero da pillola, durante il quale si verifica di solito una emorragia da sospensione. Questa inizia in genere entro 2-3 giorni dopo l'ultima compressa e può non essere terminata prima dell'inizio della confezione successiva.

Come iniziare Deniselle 150 microgrammi/30 microgrammi compresse

- *Nessun trattamento contraccettivo ormonale precedente (nel mese passato)*

L'assunzione delle compresse deve iniziare il primo giorno del ciclo mestruale naturale (cioè il primo giorno della mestruazione). È possibile iniziare anche tra il secondo ed il quinto giorno del ciclo ma, durante il primo ciclo, si raccomanda di impiegare anche un metodo di barriera nei primi sette giorni di assunzione delle compresse.

- *Passaggio da un altro contraccettivo ormonale di tipo combinato(COC) [contraccettivo orale di tipo combinato, anello vaginale o cerotto transdermico]*

L'assunzione da parte della donna delle compresse di **Deniselle 150 microgrammi/30 microgrammi compresse** deve iniziare preferibilmente il giorno dopo l'ultima compressa attiva (l'ultima compressa contenente il principio attivo) del precedente *contraccettivo orale di tipo combinato*, o al più tardi il giorno dopo il consueto intervallo libero da pillola o dopo l'ultima compressa di placebo del precedente *contraccettivo orale di tipo combinato*. In caso di anello vaginale o cerotto transdermico, l'assunzione da parte della donna di **Deniselle 150 microgrammi/30 microgrammi compresse** deve iniziare preferibilmente il giorno della rimozione, o al più tardi il giorno in cui sarebbe dovuta avvenire l'applicazione successiva.

- *Passaggio da un contraccettivo a base di solo progestinico (pillola a base di solo progestinico, iniezione o impianto) o da un impianto intrauterino a rilascio progestinico (IUS).*

È possibile per la donna passare in qualunque momento dalla pillola a base di solo progestinico (da un impianto o dallo IUS il giorno in cui viene rimosso; da un anticoncezionale iniettabile, il giorno in cui è prevista l'iniezione successiva), ma in tutti questi casi deve essere raccomandato l'uso anche di un metodo di barriera per i primi 7 giorni di assunzione delle compresse.

- *Dopo un aborto al primo trimestre*

È possibile da parte della donna iniziare immediatamente. In tal caso non c'è bisogno di ulteriori misure contraccettive.

- *Dopo un parto o un aborto al secondo trimestre*

Si deve raccomandare alla donna di **iniziare** il trattamento nel periodo tra il 21° e il 28° giorno dopo il parto o l'aborto al secondo trimestre. Se inizia più tardi, si deve suggerire alla donna anche l'impiego di un metodo di barriera nei primi 7 giorni. Tuttavia se si fossero già avuti rapporti sessuali, prima di iniziare effettivamente l'assunzione del *contraccettivo orale di tipo combinato* si deve escludere una gravidanza o la donna deve attendere la comparsa della prima mestruazione.

Per le donne che allattano - vedere paragrafo 4.6.

Comportamento in caso di mancata assunzione delle compresse

Se il ritardo nell'assunzione di una qualunque compressa è **inferiore alle 12 ore**, la protezione contraccettiva non risulta ridotta.

La compressa dimenticata deve essere presa non appena la donna si ricordi di farlo e le compresse successive devono essere assunte all'ora consueta.

Se il ritardo nell'assunzione di una qualunque compressa è **superiore alle 12 ore**, la protezione contraccettiva può risultare ridotta. Il comportamento in caso di mancata assunzione delle compresse può essere guidato dalle seguenti due regole basilari:

1. l'assunzione delle compresse non deve mai essere interrotta per più di 7 giorni.
2. una soppressione adeguata dell'asse ipotalamo-ipofisi-ovario richiede 7 giorni di assunzione ininterrotta delle compresse.

Di conseguenza, nella pratica quotidiana possono essere dati i seguenti suggerimenti:

- *Prima settimana*

L'ultima compressa dimenticata deve essere presa non appena la donna si ricordi di farlo, anche se questo comporta l'assunzione di due compresse contemporaneamente. Assumerà poi le altre compresse all'orario abituale. Inoltre, nei successivi 7 giorni deve essere impiegato un metodo contraccettivo di barriera, ad esempio un profilattico. Se nei 7 giorni precedenti ha avuto rapporti sessuali, deve prendere in considerazione la possibilità di una gravidanza. Maggiore è il numero di compresse dimenticate e più ravvicinato è l'intervallo libero da pillola, maggiore è il rischio di una gravidanza.

- *Seconda settimana*

L'ultima compressa dimenticata deve essere presa non appena la donna si ricordi di farlo, anche se questo comporta l'assunzione di due compresse contemporaneamente. Assumerà poi le altre compresse all'orario abituale. Non è necessario impiegare alcun metodo contraccettivo aggiuntivo, a condizione che, nei 7 giorni precedenti la prima compressa dimenticata, le compresse siano state assunte correttamente. Tuttavia, se le compresse dimenticate sono più di 1, si deve raccomandare l'impiego di precauzioni aggiuntive per 7 giorni.

- *Terza settimana*

Considerata l'imminenza dell'intervallo di 7 giorni libero da pillola, il rischio di ridotta affidabilità contraccettiva è maggiore. Tuttavia, modificando lo schema di assunzione delle compresse si può ancora prevenire la riduzione della protezione contraccettiva. Adottando una delle due seguenti opzioni non vi è pertanto necessità di usare metodi contraccettivi aggiuntivi, purché nei 7 giorni precedenti la prima compressa dimenticata tutte le compresse siano state prese correttamente. In caso contrario si raccomanda alla donna di seguire la prima delle due opzioni seguenti e di usare anche precauzioni aggiuntive nei successivi 7 giorni.

1. L'ultima compressa dimenticata deve essere presa non appena la donna si ricordi di farlo, anche se questo comporta l'assunzione di due compresse contemporaneamente. Assumerà poi le altre compresse all'orario abituale. La confezione successiva deve essere iniziata subito dopo aver terminato le compresse della precedente confezione, cioè senza osservare l'intervallo libero da pillola tra le due confezioni. È improbabile che si verifichi emorragia da sospensione prima della fine della seconda confezione; tuttavia, nei giorni di assunzione delle compresse, possono presentarsi perdite vaginali o emorragia da rottura.
2. Si può anche raccomandare alla donna di sospendere l'assunzione delle compresse della confezione in corso. Si deve allora osservare un intervallo libero da pillola che duri fino a 7 giorni, compresi quelli nei quali sono state dimenticate le compresse, e poi proseguire con un nuovo blister.

Qualora siano state dimenticate compresse e nel primo regolare intervallo libero da pillola non si presenti emorragia da sospensione, bisogna considerare l'eventualità di una gravidanza.

Raccomandazioni in caso di disturbi gastrointestinali

In caso di gravi sintomi gastrointestinali (ad esempio vomito o diarrea), l'assorbimento potrebbe non essere completo e devono essere adottate misure contraccettive aggiuntive. Se il vomito si verifica entro 3-4 ore dall'assunzione della compressa, deve essere assunta una nuova compressa (sostitutiva) appena possibile. La nuova compressa deve essere assunta, se possibile, entro 12 ore dall'orario consueto di assunzione delle compresse. Se sono trascorse più di 12 ore, si possono seguire le raccomandazioni in caso di mancata assunzione della compressa descritte nel paragrafo "Comportamento in caso di mancata assunzione delle compresse". Se la donna non vuole cambiare il suo normale schema di dosaggio, deve prendere una compressa aggiuntiva da un altro blister.

Come posticipare una mestruazione

Per ritardare una mestruazione si deve continuare con un altro blister di **Deniselle 150 microgrammi/30 microgrammi compresse** senza osservare l'intervallo libero da pillola. L'estensione può protrarsi per quanto desiderato fino alla fine della seconda confezione. Durante questo periodo può manifestarsi

emorragia da rottura o spotting. L'assunzione regolare di **Deniselle 150 microgrammi/30 microgrammi compresse** viene quindi ripresa dopo il consueto intervallo di 7 giorni libero da pillola.

Per modificare la mestruazione in modo che abbia inizio un giorno della settimana diverso da quello consueto, la donna può abbreviare la durata dell'intervallo libero da pillola di quanti giorni si desidera. Più breve sarà l'intervallo, maggiore il rischio che non si presenti emorragia da sospensione e si verifichi emorragia da rottura e spotting durante l'assunzione delle compresse della seconda confezione (come quando si posticipa una mestruazione).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di desogestrel negli adolescenti al di sotto dei 18 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Uso orale.

4.3 Controindicazioni

I contraccettivi ormonali di tipo combinato (COC) non devono essere usati nelle seguenti condizioni. Qualora durante l'impiego del COC compaia per la prima volta una qualunque delle seguenti condizioni, il medicinale deve essere immediatamente interrotto.

Ipersensibilità al principio attivo 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

- Pancreatite o anamnesi di tale malattia se associata a ipertrigliceridemia grave.
- Presenza o anamnesi di malattia epatica grave, fino a quando i valori della funzione epatica non sono tornati normali.
- Presenza o anamnesi di tumori epatici (benigni o maligni).
- Patologie maligne accertate o sospette influenzate dagli steroidi sessuali (ad esempio degli organi genitali o mammelle).
- Iperplasia endometriale.
- Emorragia vaginale di natura non accertata.
-

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Avvertenze

Nel caso in cui fosse presente una delle condizioni o uno dei fattori di rischio menzionati sotto, l' idoneità di Deniselle 150 microgrammi/30 microgrammi compresse 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 Deniselle 150 microgrammi/30 microgrammi compresse debba essere interrotto.

Disturbi circolatori

Rischio di tromboembolia venosa (TEV)

L'uso di qualsiasi contraccettivo ormonale combinato (COC) determina un aumento del rischio di tromboembolia venosa (TEV) rispetto al non uso. **I prodotti che contengono levonorgestrel, norgestimato o noretisterone sono associati a un rischio inferiore di TEV. Il rischio associato agli altri prodotti come Deniselle 150 microgrammi/30 microgrammi compresse 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 Deniselle 150 microgrammi/30 microgrammi compresse, il modo in cui i suoi attuali fattori di rischio influenzano tale rischio e il fatto che il rischio che sviluppi una TEV è massimo nel primo anno di utilizzo. Vi sono anche alcune evidenze che il rischio aumenti quando l'assunzione di un COC viene ripresa dopo una pausa di 4 o più settimane.**

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

Si stima¹ che su 10.000 donne che usano un COC contenente desogestrel, tra 9 e 12 svilupperanno una TEV in un anno; questo dato si confronta con circa 6² donne che usano un COC contenente levonorgestrel.

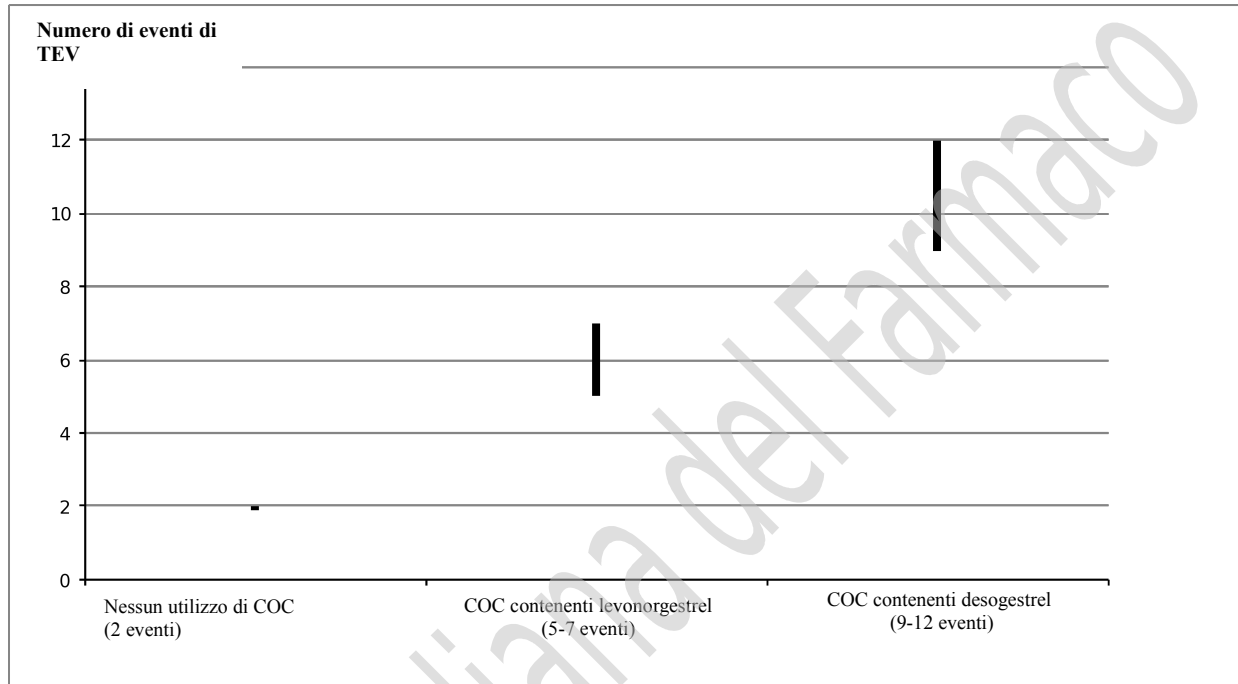
¹ Queste incidenze sono state stimate dalla totalità dei dati degli studi epidemiologici, usando i rischi relativi per i diversi prodotti comparati con i COC contenenti levonorgestrel.

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

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 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).

Deniselle 150 microgrammi/30 microgrammi compresse 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

Fattore di rischio	Commento
Obesità (indice di massa corporea (IMC) superiore a 30 kg/m ²)	Il rischio aumenta considerevolmente all'aumentare dell'IMC. Particolarmente importante da considerare se sono presenti anche altri fattori di rischio.
Immobilizzazione prolungata, interventi chirurgici maggiori, interventi chirurgici di qualsiasi tipo a	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

<p>gambe e pelvi, interventi neurochirurgici o trauma maggiore</p> <p>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</p>	<p>settimane dopo la ripresa completa della mobilità. Per evitare gravidanze indesiderate si deve utilizzare un altro metodo contraccettivo.</p> <p>Se Deniselle 150 microgrammi/30 microgrammi compresse non è stato interrotto prima, deve essere preso in considerazione un trattamento antitrombotico.</p>
<p>Anamnesi familiare positiva (tromboembolia venosa in un fratello o un genitore, specialmente in età relativamente giovane, cioè prima dei 50 anni).</p>	<p>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.</p>
<p>Altre condizioni mediche associate a TEV</p>	<p>Cancro, lupus eritematoso sistemico, sindrome emolitica uremica, malattie intestinali infiammatorie croniche (malattia di Crohn o colite ulcerosa) e anemia falciforme.</p>
<p>Età avanzata</p>	<p>In particolare al di sopra dei 35 anni</p>

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). Deniselle 150 microgrammi/30 microgrammi compresse è controindicato se una donna presenta un fattore di rischio grave o più fattori di rischio di TEA che aumentano il suo rischio di trombosi arteriosa (vedere paragrafo 4.3). Se una donna presenta più di un fattore di rischio, è possibile che l’aumento del rischio sia maggiore della somma dei singoli fattori; in questo caso deve essere considerato il suo rischio totale. Se si ritiene che il rapporto rischi-benefici sia negativo, non si deve prescrivere un COC (vedere paragrafo 4.3).

Tabella: Fattori di rischio di TEA

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

Altre condizioni mediche associate ad eventi vascolari avversi	Diabete mellito, iperomocisteinemia, valvulopatia e fibrillazione atriale, dislipoproteinemia e lupus eritematoso sistemico.
--	--

Sintomi di TEA

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

I sintomi di incidente cerebrovascolare possono includere:

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

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

I sintomi di infarto miocardico (IM) possono includere:

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

Tumori

- Studi epidemiologici indicano che l'uso prolungato di contraccettivi orali costituisce un fattore di rischio per lo sviluppo del carcinoma della cervice uterina nelle donne affette da papilloma virus umano (HPV). Tuttavia continua ad esservi incertezza su quanto questo risultato sia influenzato da fattori confondenti (per es. differenze nel numero dei partners sessuali o uso di barriere contraccettive).

- Una meta-analisi di 54 studi epidemiologici ha evidenziato che le donne che usano correntemente *contraccettivi orali di tipo combinato* hanno un rischio relativo (RR = 1,24) lievemente aumentato di avere una diagnosi di cancro della mammella. L'eccesso di rischio scompare gradualmente nel corso dei 10 anni successivi all'interruzione del trattamento con *contraccettivi orali di tipo combinato*. Poiché nelle donne al di sotto dei 40 anni il cancro mammario è raro, il numero di casi in eccesso di cancro alla mammella diagnosticati nelle donne che assumono o hanno assunto di recente un *contraccettivo orale di tipo combinato* è basso rispetto al rischio complessivo di cancro alla mammella. Questi studi non forniscono alcuna prova di rapporto causale. La tendenza all'aumentato rischio che è stata osservata può essere dovuta ad una più precoce diagnosi di cancro mammario nelle donne che assumono *contraccettivi orali di tipo combinato*, agli effetti biologici degli stessi o ad una combinazione di entrambi i fattori. Il cancro alla mammella diagnosticato nelle donne che utilizzano *contraccettivi orali* tende ad essere

cl clinicamente meno avanzato rispetto a quelli diagnosticati nelle donne che non hanno mai usato un contraccettivo orale.

- In rari casi, sono stati riportati nelle donne che utilizzano *contraccettivi orali di tipo combinato* tumori epatici benigni e, ancora più raramente, tumori epatici maligni. In casi isolati, questi tumori hanno provocato emorragia intraddominale che ha messo la paziente in pericolo di vita. Se una donna che assume i *contraccettivi orali di tipo combinato* dovesse presentare forte dolore nella parte alta dell'addome, ingrossamento del fegato o segni indicativi di emorragia intraddominale, nella diagnosi differenziale deve essere presa in considerazione la possibilità che si tratti di un tumore epatico.

Con l'uso di dosi più alte di *contraccettivi orali di tipo combinato* (50 µg di etinilestradiolo) si riduce il rischio di cancro all'endometrio e alle ovaie. Resta da confermare se questo è vero anche per i *contraccettivi orali di tipo combinato* a dose più bassa.

Altre condizioni

- Le donne con ipertrigliceridemia o con storia familiare di tale condizione possono essere a maggior rischio di pancreatite quando usano i *contraccettivi orali di tipo combinato*.

- Sebbene lievi aumenti della pressione sanguigna siano stati riportati in molte donne che assumono *contraccettivi orali di tipo combinato*, sono rari gli aumenti clinicamente rilevanti. Una interruzione del *contraccettivo orale di tipo combinato* è giustificata solo in questi rari casi. Non è stato stabilito un rapporto sistematico tra l'uso di *contraccettivi orali di tipo combinato* e l'ipertensione clinica. Se durante l'uso di un *contraccettivo orale di tipo combinato*, in casi di ipertensione pre-esistente, i valori di pressione costantemente elevata o un aumento significativo della pressione non rispondono adeguatamente al trattamento con antipertensivi, il *contraccettivo orale di tipo combinato* deve essere sospeso. Quando considerato appropriato, il *contraccettivo orale di tipo combinato* può essere ripreso se i valori normotensivi possono essere ottenuti con una terapia antiipertensiva.

- Sia durante la gravidanza che durante l'assunzione di *contraccettivi orali di tipo combinato* è stata riportata la comparsa o l'aggravamento delle seguenti condizioni, ma la prova di un'associazione con l'assunzione di *contraccettivi orali di tipo combinato* non è definitiva: ittero e/o prurito da colestasi; formazione di calcoli biliari; porfiria; lupus eritematoso sistemico; sindrome emolitico-uremica; corea di Sydenham; herpes gestationis; perdita dell'udito da otosclerosi angioedema (ereditario).

- Disturbi acuti o cronici della funzione epatica possono necessitare l'interruzione di *contraccettivi orali di tipo combinato* fino a quando i marker della funzionalità epatica siano tornati normali. La ricorrenza di ittero colestatico verificatosi precedentemente durante la gravidanza o l'uso precedente di steroidi sessuali, necessita l'interruzione dei *contraccettivi orali di tipo combinato*.

- Sebbene i *contraccettivi orali di tipo combinato* possono avere un effetto sulla resistenza all'insulina periferica e sulla tolleranza al glucosio, non ci sono evidenze che indichino la necessità di alterare il regime terapeutico nelle pazienti diabetiche che usano *contraccettivi orali di tipo combinato*. Tuttavia, le donne diabetiche devono essere attentamente seguite mentre assumono *contraccettivi orali di tipo combinato*.

- Morbo di Crohn e colite ulcerosa sono state associate all'impiego di *contraccettivi orali di tipo combinato*.

- Durante l'uso di *contraccettivi orali di tipo combinato* è stato riportato il peggioramento della depressione endogena e dell'epilessia.

- Occasionalmente può comparire cloasma, soprattutto in donne con anamnesi di cloasma gravidico. Le donne con la tendenza al cloasma devono evitare l'esposizione alla luce del sole o alle radiazioni ultraviolette mentre assumono *contraccettivi orali di tipo combinato*.

Deniselle 150 microgrammi/30 microgrammi compresse contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

Esami/visite mediche

Prima di iniziare o riprendere l'uso di Deniselle 150 microgrammi/30 microgrammi compresse 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 Deniselle 150 microgrammi/30 microgrammi compresse 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.

Riduzione dell'efficacia

L'efficacia dei *contraccettivi orali di tipo combinato* può diminuire in caso di mancata assunzione delle compresse (paragrafo 4.2), disturbi gastrointestinali (paragrafo 4.2) o di assunzione contemporanea di altri medicinali (paragrafo 4.5).

Preparazioni a base di Erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*) non devono essere usate contemporaneamente a **Deniselle 150 microgrammi/30 microgrammi compresse** in poiché può verificarsi una riduzione delle concentrazioni plasmatiche ed una perdita dell'efficacia clinica di **Deniselle 150 microgrammi/30 microgrammi compresse** (vedere paragrafo 4.5).

Riduzione del controllo del ciclo

Durante l'assunzione di qualunque *contraccettivo orale di tipo combinato* possono verificarsi emorragie irregolari (perdite vaginali e emorragia da rottura), soprattutto nei primi mesi di trattamento. Pertanto, la valutazione di una qualunque emorragia irregolare ha significato solo dopo una fase di assestamento di circa 3 cicli.

Se l'emorragia irregolare persiste o si verifica dopo cicli regolari precedenti, devono essere prese in considerazione cause non ormonali e sono indicate misure diagnostiche adeguate per escludere la presenza di tumori maligni o la gravidanza. Queste misure possono comprendere il raschiamento.

In alcune donne, l'emorragia da interruzione può non verificarsi durante l'intervallo senza compressa. Se il *contraccettivo orale di tipo combinato* è stato assunto secondo le raccomandazioni descritte nel paragrafo 4.2, è improbabile che la donna sia incinta. Tuttavia, se il *contraccettivo orale di tipo combinato* non è stato preso seguendo queste raccomandazioni precedentemente alla prima emorragia da interruzione mancata, o se non si verificano due emorragie da interruzione, deve essere esclusa la gravidanza prima di continuare ad usare il *contraccettivo orale di tipo combinato*.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Influenza di altri medicinali su Deniselle 150 microgrammi/30 microgrammi compresse

Le interazioni tra i contraccettivi orali e altri medicinali possono portare a emorragia da rottura e/o al fallimento della contraccezione. In letteratura sono state riportate le seguenti interazioni.

Metabolismo epatico

Possono verificarsi interazioni con farmaci che inducono gli enzimi microsomiali che possono portare ad un aumento della clearance degli ormoni sessuali (ad esempio idantoina, barbiturici, primidone, bosentan, carbamazepina, rifampicina, rifabutina e forse anche oxocarbazepina, modafinil, topiramato, felbamato, griseofulvina e prodotti contenenti l'Erba di San Giovanni). Anche gli inibitori della proteasi dell'HIV con un potenziale di induzione (come ritonavir e nelfinavir) e inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (come nevirapina ed efavirenz) possono influenzare il metabolismo epatico. L'induzione enzimatica massima non si osserva generalmente per 2-3 settimane, tuttavia può durare per almeno 4 settimane dopo l'interruzione della terapia farmacologica.

Trattamento

Le donne in trattamento con uno di questi medicinali devono temporaneamente utilizzare un metodo di barriera in aggiunta al *contraccettivo orale di tipo combinato*, o scegliere un altro metodo di contraccezione.

Con i farmaci induttori degli enzimi microsomiali, il metodo di barriera deve essere usato per tutto il periodo di somministrazione concomitante del farmaco e per i 28 giorni successivi alla sospensione del farmaco. In caso di trattamento prolungato con farmaci induttori degli enzimi microsomiali si deve considerare un metodo di contraccezione alternativo.

Se il periodo durante il quale viene utilizzato il metodo di barriera va oltre la fine delle compresse della confezione di *contraccettivi orali di tipo combinato*, la confezione successiva di *contraccettivi orali di tipo combinato* deve essere iniziata senza il consueto intervallo libero da pillola.

Influenza di Deniselle 150 microgrammi/30 microgrammi compresse su altri medicinali

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

Nota: per identificare potenziali interazioni, devono essere consultate le informazioni relative ad altri medicinali assunti contemporaneamente

Esami di laboratorio

L'impiego di steroidi anticoncezionali può influenzare i risultati di alcuni esami di laboratorio, tra i quali i parametri biochimici della funzionalità epatica, tiroidea, surrenale e renale, i livelli plasmatici delle proteine (di trasporto), per esempio della globulina che lega i corticosteroidi e delle frazioni lipido/lipoproteiche, i parametri del metabolismo glucidico ed i parametri della coagulazione e della fibrinolisi. Le variazioni rientrano, in genere, nell'intervallo dei valori normali di laboratorio.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Deniselle 150 microgrammi/30 microgrammi compresse non è indicato durante la gravidanza.

Nel caso si verifichi una gravidanza durante l'uso di **Deniselle 150 microgrammi/30 microgrammi compresse** deve essere interrotta l'ulteriore assunzione. Tuttavia, la maggior parte degli studi epidemiologici non hanno rivelato alcun aumento del rischio di difetti alla nascita nei bambini nati da madri che avevano usato *contraccettivi orali di tipo combinato* prima della gravidanza, né alcun effetto teratogeno qualora i *contraccettivi orali di tipo combinato* fossero stati inavvertitamente assunti durante la gravidanza.

Il maggior rischio di tromboembolia nel periodo dopo il parto, deve essere preso in considerazione quando viene ripresa l'assunzione di Deniselle 150 microgrammi/30 microgrammi compresse (vedere paragrafo 4.2. e 4.4).

Allattamento

L'allattamento al seno può essere influenzato dai *contraccettivi orali di tipo combinato*, in quanto essi possono ridurre la quantità e modificare la composizione del latte materno. Pertanto, l'uso dei *contraccettivi orali di tipo combinato* deve essere generalmente sconsigliato fino al termine dell'allattamento. Piccole quantità di steroidi contraccettivi e/o dei loro metaboliti possono essere escrete nel latte ma non vi è prova che ciò danneggi la salute del bambino.

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

Non sono stati osservati effetti sulla capacità di guidare e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Come per tutti gli altri *contraccettivi orali di tipo combinato*, possono verificarsi cambiamenti nelle caratteristiche del sanguinamento vaginale, soprattutto durante il primo mese di utilizzo. Questi possono includere cambiamenti nella frequenza di sanguinamento (assente, minore, più frequente, o continuo), nell'intensità del sanguinamento (ridotta o aumentata) o nella sua durata.

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.

Effetti indesiderati con una possibile correlazione, riportati da donne che hanno assunto di **Deniselle 150 microgrammi/30 microgrammi compresse** o che hanno assunto *contraccettivi orali di tipo combinato* in generale, sono stati elencati nella tabella sottostante*.

Tutte le reazioni avverse (ADR) sono elencate secondo la classificazione per sistemi e organi e frequenza:
comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$),
non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)
raro ($\geq 1/10000$, $< 1/1.000$)

Classificazione per sistemi e organi	Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Non comune ($\geq 1/1.000$, < 100)	Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
Infezioni ed infestazioni			Candidiasi vaginale
Disturbi del sistema immunitario			Ipersensibilità

Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Ritenzione di fluidi	
Disturbi psichiatrici	Depressione dell'umore Alterazione dell'umore	Diminuzione della libido	Aumento della libido
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Capogiro Nervosismo Emicrania	
Patologie dell'occhio			Intolleranza alle lenti a contatto
Patologie dell'orecchio e del labirinto			Otosclerosi
Patologie vascolari		Iperensione	Tromboembolia (TEV, TEA)
Patologie gastrointestinali	Nausea Dolore addominale	Vomito Diarrea	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Acne Eruzione cutanea Orticaria	Eritema nodoso Eritema multiforme Prurito Alopecia
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Dolorabilità mammaria Dolore al seno Emorragie irregolari	Amenorrea Ingrossamento del seno Mettorragia	Secrezioni vaginali Secrezione mammaria
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Aumento di peso		Diminuzione del peso

*È elencato il termine MedDRA (versione 11.0) più appropriato per descrivere una certa reazione avversa. Non sono elencati sinonimi o condizioni correlate, ma sono comunque da prendere in considerazione.

Nelle donne che usano contraccettivi orali combinati sono stati riportati diversi effetti indesiderati, che sono trattati più nel dettaglio nel paragrafo 4.4. Questi includono:

- Disturbi tromboembolici venosi;
- Disturbi tromboembolici arteriosi;
- Iperensione;
- Tumori ormone-dipendenti (come tumori epatici, cancro mammario);
- Verificarsi o peggioramento di condizioni per cui una associazione con l'uso di *contraccettivi orali* non è definitiva: malattia di Crohn, colite ulcerosa, epilessia, emicrania, endometriosi, mioma uterino, porfiria, lupus eritematoso sistemico, herpes gestationis, corea di Sydenham, sindrome emolitico-uremica, ittero colestatico;
- Cloasma;
- Disturbi acuti o cronici della funzione epatica possono necessitare l'interruzione di *contraccettivi orali di tipo combinato* fino a quando i marker della funzionalità epatica siano tornati normali;
- In donne affette da angioedema ereditario, gli estrogeni esogeni possono indurre o esacerbare i sintomi di angioedema.

La frequenza di diagnosi di cancro mammario è leggermente aumentata tra le donne che fanno uso di *contraccettivi orali di tipo combinato*. Poiché nelle donne al di sotto dei 40 anni il cancro mammario è

raro, il numero di casi in eccesso è basso rispetto al rischio complessivo di cancro mammario. Non è noto un rapporto di causalità con *contraccettivi orali di tipo combinato*. Per altre 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 nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati effetti negativi gravi dovuti a sovradosaggio.

In questa circostanza possono presentarsi sintomi quali nausea, vomito e, nelle ragazze giovani, lieve sanguinamento vaginale. Non ci sono antidoti ed un ulteriore trattamento deve essere sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Associazioni fisse estro-progestiniche

Codice ATC: G 03 AA 09

L'azione contraccettiva dei *contraccettivi orali di tipo combinato* si basa sulla interazione di vari fattori, i più importanti dei quali sono l'inibizione dell'ovulazione ed i cambiamenti che si verificano a livello delle secrezioni cervicali. Oltre all'azione protettiva nei confronti della gravidanza, i *contraccettivi orali di tipo combinato* presentano diverse proprietà positive le quali, accanto a quelle negative (vedere Avvertenze, Effetti indesiderati), possono essere utili nel decidere il metodo di controllo delle nascite da adottare. Il ciclo mestruale è più regolare, la mestruazione è spesso meno dolorosa e le perdite ematiche meno abbondanti. Quest'ultima situazione può determinare una diminuzione dell'incidenza di carenza di ferro. Nello studio clinico multicentrico più ampio (n=23.258 cicli), l'indice di Pearl non corretto è stimato a 0,1 (95% intervallo di confidenza 0,0-0,3). Inoltre, il 4,5% delle donne ha riportato assenza di emorragia da interruzione e il 9,2% ha riportato il verificarsi di emorragie irregolari dopo 6 cicli di trattamento.

Deniselle 150 microgrammi/30 microgrammi compresse è un *contraccettivo orale di tipo combinato* con etinilestradiolo e il progestinico desogestrel.

Etinilestradiolo è un estrogeno sintetico ben noto.

Desogestrel è un progestinico sintetico. Dopo somministrazione orale ha una forte attività inibitoria sull'ovulazione.

Con l'uso di dosi più alte di *contraccettivi orali di tipo combinato* (50µg di etinilestradiolo) si riduce il rischio di cancro all'endometrio e alle ovaie. Resta da confermare se questo è vero anche per i *contraccettivi orali di tipo combinato* a dose più bassa.

Popolazione pediatrica

Non sono disponibili dati clinici sull'efficacia e la sicurezza negli adolescenti al di sotto dei 18 anni.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Desogestrel

Assorbimento

Dopo somministrazione orale di **Deniselle 150 microgrammi/30 microgrammi compresse** desogestrel viene rapidamente assorbito e convertito in 3-keto-desogestrel. Il picco di concentrazione plasmatica viene raggiunto in 1,5 ore. La biodisponibilità assoluta del 3-keto-desogestrel è del 62-81%.

Distribuzione

Il 3-keto-desogestrel è legato alle proteine plasmatiche per il 95,5-99%, principalmente all'albumina e alla SHBG. L'aumento di SHBG indotto da etinilestradiolo influenza la quantità del legame e la distribuzione di 3-keto-desogestrel nelle proteine plasmatiche. Di conseguenza, la concentrazione di 3-keto-desogestrel aumenta lentamente durante il trattamento fino a raggiungere lo steady state in 3-13 giorni.

Biotrasformazione

Il metabolismo di fase I di desogestrel comprende l'idrossilazione catalizzata del citocromo P-450 e la conseguente deidrogenazione a C3. Il metabolita attivo di 3-keto-desogestrel viene ulteriormente ridotto, i prodotti di degradazione sono coniugati a solfato e glucuronidi. Studi in animali indicano che la circolazione enteroepatica non ha rilevanza per l'attività gestagena del desogestrel.

Eliminazione

Il 3-keto-desogestrel viene eliminato con una emivita media di circa 31 ore (24-38 ore), e la clearance plasmatica varia da 5,0 a 9,5 l/h. Desogestrel ed i suoi metaboliti sono eliminati attraverso le urine e nelle feci, come steroidi liberi o come coniugati. Il rapporto per l'eliminazione nell'urina o nelle feci è di 1,5:1.

Condizioni di steady state

In condizioni di steady state il livello sierico di 3-keto-desogestrel è aumentato da due a tre volte.

Etinilestradiolo

Assorbimento

L'etinilestradiolo è assorbito rapidamente ed i livelli di picco plasmatico sono raggiunti dopo 1,5 ore. In seguito alla coniugazione presistemica e al metabolismo di primo passaggio, la biodisponibilità assoluta è del 60%. Si può prevedere che l'area sotto la curva e la Cmax aumentino leggermente col tempo.

Distribuzione

L'etinilestradiolo è legato per il 98,8% alle proteine plasmatiche, quasi esclusivamente all'albumina.

Biotrasformazione

L'etinilestradiolo è soggetto a coniugazione presistemica a livello sia della mucosa dell'intestino tenue, sia del fegato. L'idrolisi dei coniugati diretti dell'etinilestradiolo con l'aiuto della flora intestinale produce etinilestradiolo, che può essere riassorbito e stabilire dunque una circolazione enteroepatica. La via metabolica principale dell'etinilestradiolo è l'idrossilazione mediata da citocromo P-450, in cui i metaboliti principali sono 2-OH-EE e 2-metossi-EE. Il 2-OH-EE è ulteriormente metabolizzato a metaboliti chimicamente reattivi.

Eliminazione

L'etinilestradiolo scompare dal plasma con una emivita di circa 29 ore (26-33 ore), e la clearance plasmatica varia da 10 a 30 l/h. I coniugati dell'etinilestradiolo e dei suoi metaboliti sono escreti per mezzo dell'urina e delle feci (rapporto 1:1).

Condizioni di steady state

Le condizioni di steady state sono ottenute dopo 3-4 giorni, quando il livello sierico del farmaco è circa il 30-40% superiore rispetto a dopo la somministrazione di una dose singola.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi tossicologici non hanno rivelato altri effetti oltre a quelli che possono essere spiegati sulla base del profilo ormonale di **Deniselle 150 microgrammi/30 microgrammi compresse**.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

tutto-*rac*-alfa-tocoferolo
Amido di patate
Povidone (E1201)
Acido stearico (E570)
Silice colloidale anidra (E551)
Lattosio anidro

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità e dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blisters trasparente in PVC/PVDC-Alu contenente 21 compresse per ciascuno strip con calendario del blister, disponibile in confezioni contenenti 1x21, 3x21, 6x21 o 13x21 compresse. Ciascun blister è inserito in un astuccio trilaminato.

Blisters trasparente in PVC/PVDC-Alu contenente 21 compresse per ciascuno strip con calendario del blister, disponibile in confezioni contenenti 1x21, 3x21, 6x21 o 13x21 compresse. Ciascun blister è inserito in un astuccio trilaminato insieme a 2g di gel essiccante.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Teva Italia S.r.l.
Piazzale Luigi Cadorna, 4
20123 Milano
Italia

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

040364046 - "150 microgrammi+ 30 microgrammi compresse" 1X21 compresse in blister
PVC/PVDC/AL

040364059 - "150 microgrammi+ 30 microgrammi compresse" 3X21 compresse in blister
PVC/PVDC/AL

040364061 - "150 microgrammi+ 30 microgrammi compresse" 6X21 compresse in blister
PVC/PVDC/AL

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

GU n. 266 del 14 novembre 2012 / GU n.64 del 18 Marzo 2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Deniselle 150 microgrammi/20 microgrammi compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna compressa contiene 150 microgrammi di desogestrel e 20 microgrammi di etinilestradiolo.

Eccipienti con effetti noti: 1 compressa non rivestita contiene 58 mg di lattosio anidro

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa

Ciascuna compressa è rotonda, di colore bianco-biancastro, con diametro di 5,00 mm, non rivestita, biconvessa, con stampato in rilievo "141" su un lato e liscia sull'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Contracezione orale

La decisione di prescrivere Deniselle 150 microgrammi/20 microgrammi compresse 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 Deniselle 150 microgrammi/20 microgrammi compresse e quello associato ad altri Contraccettivi Ormonali Combinati (COC) (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Deniselle 150 microgrammi/20 microgrammi compresse

Le compresse devono essere assunte ogni giorno all'incirca alla stessa ora, se necessario con un po' di liquido, nell'ordine indicato sul blister. Assumere ogni giorno una compressa per 21 giorni consecutivi. Ciascuna confezione successiva deve essere iniziata dopo un intervallo di 7 giorni libero da pillola, durante il quale si verifica di solito una emorragia da sospensione. Questa inizia in genere entro 2-3 giorni dopo l'ultima compressa e può non essere terminata prima dell'inizio della confezione successiva.

Come iniziare Deniselle 150 microgrammi/20 microgrammi compresse

- *Nessun trattamento contraccettivo ormonale precedente (nel mese passato)*

L'assunzione delle compresse deve iniziare il primo giorno del ciclo mestruale naturale (cioè il primo giorno della mestruazione). È possibile iniziare anche tra il secondo ed il quinto giorno del ciclo ma, durante il primo ciclo, si raccomanda di impiegare anche un metodo di barriera nei primi sette giorni di assunzione delle compresse.

- *Passaggio da un altro contraccettivo ormonale di tipo combinato (COC), [contraccettivo orale di tipo combinato anello vaginale o cerotto transdermico]*

L'assunzione da parte della donna delle compresse di **Deniselle 150 microgrammi/20 microgrammi compresse** deve iniziare preferibilmente il giorno dopo l'ultima compressa attiva (l'ultima compressa contenente il principio attivo) del precedente *contraccettivo orale di tipo combinato*, o al più tardi il giorno dopo il consueto intervallo libero da pillola o dopo l'ultima compressa di placebo del precedente *contraccettivo orale di tipo combinato*. In caso di anello vaginale o cerotto transdermico, l'assunzione da parte della donna di **Deniselle 150 microgrammi/20 microgrammi compresse** deve iniziare preferibilmente il giorno della rimozione, o al più tardi il giorno in cui sarebbe dovuta avvenire l'applicazione successiva.

- *Passaggio da un contraccettivo a base di solo progestinico (pillola a base di solo progestinico, iniezione o impianto) o da un impianto intrauterino a rilascio progestinico (IUS)*

È possibile per la donna passare in qualunque momento dalla pillola a base di solo progestinico (da un impianto o dallo IUS il giorno in cui viene rimosso; da un anticoncezionale iniettabile, il giorno in cui è prevista l'iniezione successiva), ma in tutti questi casi deve essere raccomandato l'uso anche di un metodo di barriera per i primi 7 giorni di assunzione delle compresse.

- *Dopo un aborto al primo trimestre*

È possibile da parte della donna iniziare immediatamente. In tal caso non c'è bisogno di ulteriori misure contraccettive.

- *Dopo un parto o un aborto al secondo trimestre*

Si deve raccomandare alla donna di **iniziare** il trattamento nel periodo tra il 21° e il 28° giorno dopo il parto o l'aborto al secondo trimestre. Se inizia più tardi, si deve suggerire alla donna anche l'impiego di un metodo di barriera nei primi 7 giorni. Tuttavia se si fossero già avuti rapporti sessuali, prima di iniziare effettivamente l'assunzione del *contraccettivo orale di tipo combinato* si deve escludere una gravidanza o la donna deve attendere la comparsa della prima mestruazione.

Per le donne che allattano - vedere paragrafo 4.6.

Comportamento in caso di mancata assunzione delle compresse

Se il ritardo nell'assunzione di una qualunque compressa è **inferiore alle 12 ore**, la protezione contraccettiva non risulta ridotta.

La compressa dimenticata deve essere presa non appena la donna si ricordi di farlo e le compresse successive devono essere assunte all'ora consueta.

Se il ritardo nell'assunzione di una qualunque compressa è **superiore alle 12 ore**, la protezione contraccettiva può risultare ridotta. Il comportamento in caso di mancata assunzione delle compresse può essere guidato dalle seguenti due regole basilari:

1. l'assunzione delle compresse non deve mai essere interrotta per più di 7 giorni.
2. una soppressione adeguata dell'asse ipotalamo-ipofisi-ovario richiede 7 giorni di assunzione ininterrotta delle compresse.

Di conseguenza, nella pratica quotidiana possono essere dati i seguenti suggerimenti:

- *Prima settimana*

L'ultima compressa dimenticata deve essere presa non appena la donna si ricordi di farlo, anche se questo comporta l'assunzione di due compresse contemporaneamente. Assumerà poi le altre compresse all'orario abituale. Inoltre, nei successivi 7 giorni deve essere impiegato un metodo contraccettivo di barriera, ad esempio un profilattico. Se nei 7 giorni precedenti ha avuto rapporti sessuali, deve prendere in considerazione la possibilità di una gravidanza. Maggiore è il numero di compresse dimenticate e più ravvicinato è l'intervallo libero da pillola, maggiore è il rischio di una gravidanza.

- *Seconda settimana*

L'ultima compressa dimenticata deve essere presa non appena la donna si ricordi di farlo, anche se questo comporta l'assunzione di due compresse contemporaneamente. Assumerà poi le altre compresse all'orario abituale. Non è necessario impiegare alcun metodo contraccettivo aggiuntivo, a condizione che, nei 7 giorni precedenti la prima compressa dimenticata, le compresse siano state assunte correttamente. Tuttavia, se le compresse dimenticate sono più di 1, si deve raccomandare l'impiego di precauzioni aggiuntive per 7 giorni.

- *Terza settimana*

Considerata l'imminenza dell'intervallo di 7 giorni libero da pillola, il rischio di ridotta affidabilità contraccettiva è maggiore. Tuttavia, modificando lo schema di assunzione delle compresse si può ancora prevenire la riduzione della protezione contraccettiva. Adottando una delle due seguenti opzioni non vi è pertanto necessità di usare metodi contraccettivi aggiuntivi, purché nei 7 giorni precedenti la prima compressa dimenticata tutte le compresse siano state prese correttamente. In caso contrario si raccomanda alla donna di seguire la prima delle due opzioni seguenti e di usare anche precauzioni aggiuntive nei successivi 7 giorni.

1. L'ultima compressa dimenticata deve essere presa non appena la donna si ricordi di farlo, anche se questo comporta l'assunzione di due compresse contemporaneamente. Assumerà poi le altre compresse all'orario abituale. La confezione successiva deve essere iniziata subito dopo aver terminato le compresse della precedente confezione, cioè senza osservare l'intervallo libero da pillola tra le due confezioni. È improbabile che si verifichi emorragia da sospensione prima della fine della seconda confezione; tuttavia, nei giorni di assunzione delle compresse, possono presentarsi perdite vaginali o emorragia da rottura.
2. Si può anche raccomandare alla donna di sospendere l'assunzione delle compresse della confezione in corso. Si deve allora osservare un intervallo libero da pillola che duri fino a 7 giorni, compresi quelli nei quali sono state dimenticate le compresse, e poi proseguire con un nuovo blister.

Qualora siano state dimenticate compresse e nel primo regolare intervallo libero da pillola non si presenti emorragia da sospensione, bisogna considerare l'eventualità di una gravidanza.

Raccomandazioni in caso di disturbi gastrointestinali

In caso di gravi sintomi gastrointestinali (ad esempio vomito o diarrea), l'assorbimento potrebbe non essere completo e devono essere adottate misure contraccettive aggiuntive. Se il vomito si verifica entro 3-4 ore dall'assunzione della compressa, deve essere assunta una nuova compressa (sostitutiva) appena possibile. La nuova compressa deve essere assunta, se possibile, entro 12 ore dall'orario consueto di assunzione delle compresse. Se sono trascorse più di 12 ore, si possono seguire le raccomandazioni in caso di mancata assunzione della compressa descritte nel paragrafo "Comportamento in caso di mancata assunzione delle compresse". Se la donna non vuole cambiare il suo normale schema di dosaggio, deve prendere una compressa aggiuntiva da un altro blister.

Come posticipare una mestruazione

Per ritardare una mestruazione si deve continuare con un altro blister di **Deniselle 150 microgrammi/20 microgrammi compresse** senza osservare l'intervallo libero da pillola. L'estensione può protrarsi per quanto desiderato fino alla fine della seconda confezione. Durante questo periodo può manifestarsi

emorragia da rottura o spotting. L'assunzione regolare di **Deniselle 150 microgrammi/20 microgrammi compresse** viene quindi ripresa dopo il consueto intervallo di 7 giorni libero da pillola.

Per modificare la mestruazione in modo che abbia inizio un giorno della settimana diverso da quello consueto, la donna può abbreviare la durata dell'intervallo libero da pillola di quanti giorni si desidera. Più breve sarà l'intervallo, maggiore il rischio che non si presenti emorragia da sospensione e si verifichi emorragia da rottura e spotting durante l'assunzione delle compresse della seconda confezione (come quando si posticipa una mestruazione).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di desogestrel negli adolescenti al di sotto dei 18 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Uso orale.

4.3 Controindicazioni

I contraccettivi ormonali di tipo combinato (COC) non devono essere usati in presenza di nessuna delle condizioni sottoelencate. Qualora durante l'impiego del COC compaia per la prima volta una qualunque delle seguenti condizioni, il medicinale deve essere immediatamente interrotto. Ipersensibilità al principio attivo 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

- Pancreatite o anamnesi di tale malattia se associata a ipertrigliceridemia grave.
- Presenza o anamnesi di malattia epatica grave, fino a quando i valori della funzione epatica non sono tornati normali.
- Presenza o anamnesi di tumori epatici (benigni o maligni).
- Patologie maligne accertate o sospette influenzate dagli steroidi sessuali (ad esempio degli organi genitali o mammelle).
- Iperplasia endometriale.
- Emorragia vaginale di natura non accertata.-

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Avvertenze

Nel caso in cui fosse presente una delle condizioni o uno dei fattori di rischio menzionati sotto, l' idoneità di Deniselle 150 microgrammi/20 microgrammi compresse 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 Deniselle 150 microgrammi/20 microgrammi compresse debba essere interrotto.

Disturbi circolatori

Rischio di tromboembolia venosa (TEV)

L'uso di qualsiasi contraccettivo ormonale combinato (COC) determina un aumento del rischio di tromboembolia venosa (TEV) rispetto al non uso. **I prodotti che contengono levonorgestrel, norgestimato o noretisterone sono associati a un rischio inferiore di TEV. Il rischio associato agli altri prodotti come Deniselle 150 microgrammi/20 microgrammi compresse 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 Deniselle 150 microgrammi/20 microgrammi compresse, il modo in cui i suoi attuali fattori di rischio influenzano tale rischio e il fatto che il rischio che sviluppi una TEV è massimo nel primo anno di utilizzo. Vi sono anche alcune evidenze che il rischio aumenti quando l'assunzione di un COC viene ripresa dopo una pausa di 4 o più settimane.**

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

Si stima³ che su 10.000 donne che usano un COC contenente desogestrel, tra 9 e 12 svilupperanno una TEV in un anno; questo dato si confronta con circa 6⁴ donne che usano un COC contenente levonorgestrel.

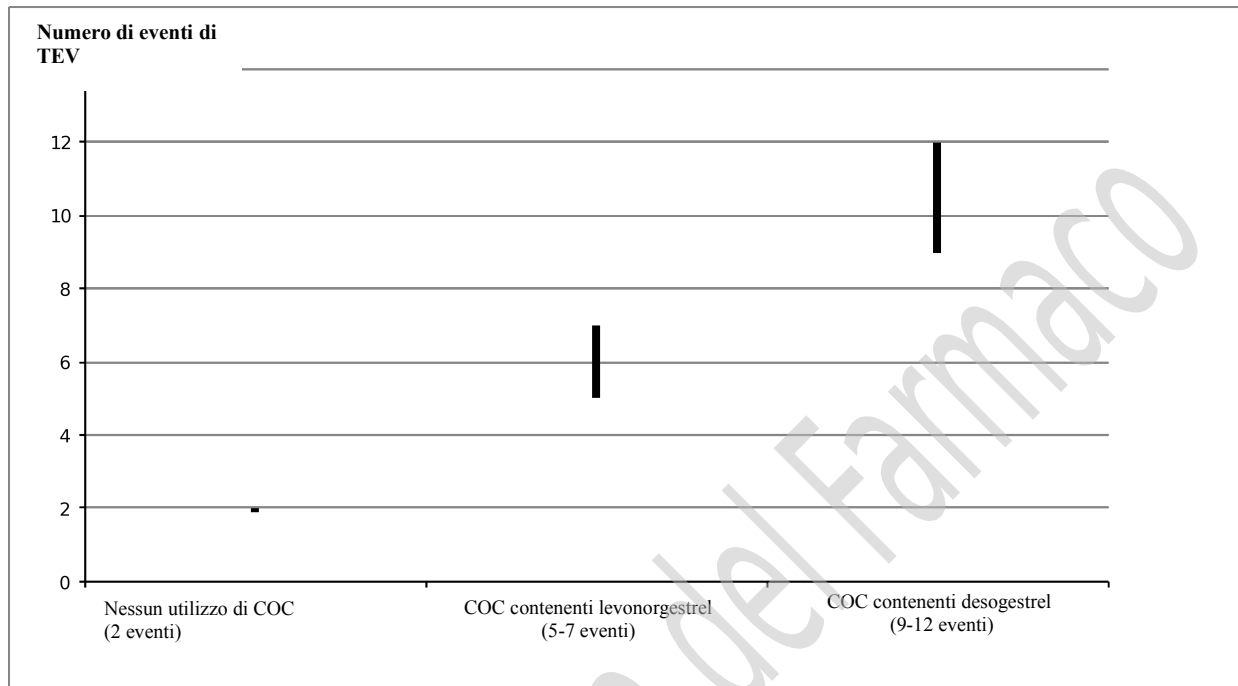
In entrambi i casi, il numero di TEV all'anno è inferiore al numero previsto in gravidanza o nel periodo post-parto.

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

³ Queste incidenze sono state stimate dalla totalità dei dati degli studi epidemiologici, usando i rischi relativi per i diversi prodotti comparati con i COC contenenti levonorgestrel.

⁴ 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.

Numero di eventi di TEV per 10.000 donne in un anno



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).

Deniselle 150 microgrammi/20 microgrammi compresse 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

Fattore di rischio	Commento
Obesità (indice di massa corporea (IMC) superiore a 30 kg/m ²)	Il rischio aumenta considerevolmente all'aumentare dell'IMC. Particolarmente importante da considerare se sono presenti anche altri fattori di rischio.
Immobilizzazione prolungata, interventi chirurgici maggiori, interventi chirurgici di qualsiasi tipo a gambe e pelvi, interventi neurochirurgici o trauma maggiore	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.

<p>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</p>	<p>Se Deniselle 150 microgrammi/20 microgrammi compresse non è stato interrotto prima, deve essere preso in considerazione un trattamento antitrombotico.</p>
<p>Anamnesi familiare positiva (tromboembolia venosa in un fratello o un genitore, specialmente in età relativamente giovane, cioè prima dei 50 anni).</p>	<p>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.</p>
<p>Altre condizioni mediche associate a TEV</p>	<p>Cancro, lupus eritematoso sistemico, sindrome emolitica uremica, malattie intestinali infiammatorie croniche (malattia di Crohn o colite ulcerosa) e anemia falciforme.</p>
<p>Età avanzata</p>	<p>In particolare al di sopra dei 35 anni</p>

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). Deniselle 150 microgrammi/20 microgrammi compresse è controindicato se una donna presenta un fattore di rischio grave o più fattori di rischio di TEA che aumentano il suo rischio di trombosi arteriosa (vedere paragrafo 4.3). Se una donna presenta più di un fattore di rischio, è possibile che l'aumento del rischio sia maggiore della somma dei singoli fattori; in questo caso deve essere considerato il suo rischio totale. Se si ritiene che il rapporto rischi-benefici sia negativo, non si deve prescrivere un COC (vedere paragrafo 4.3).

Tabella: Fattori di rischio di TEA

Fattore di rischio	Commento
Età avanzata	In particolare al di sopra dei 35 anni
Fumo	Alle donne deve essere consigliato di non fumare se desiderano usare un COC. Alle donne di età superiore a 35 anni che continuano a fumare deve essere vivamente consigliato l'uso di un metodo contraccettivo diverso.
Iperensione	
Obesità (indice di massa corporea (IMC) superiore a 30 kg/m ²)	Il rischio aumenta considerevolmente all'aumentare dell'IMC. Particolarmente importante nelle donne con altri fattori di rischio.
Anamnesi familiare positiva (tromboembolia arteriosa in un fratello o un genitore, specialmente in età relativamente giovane, cioè prima dei 50 anni).	Se si sospetta una predisposizione ereditaria, la donna deve essere inviata a uno specialista per un parere prima di decidere l'assunzione di qualsiasi COC.
Emicrania	Un aumento della frequenza o della gravità dell'emicrania durante l'uso di COC (che può essere prodromico di un evento cerebrovascolare) può rappresentare un motivo di interruzione immediata.
Altre condizioni mediche associate ad eventi vascolari avversi	Diabete mellito, iperomocisteinemia, valvulopatia e fibrillazione atriale, dislipoproteinemia e lupus eritematoso sistemico.

Sintomi di TEA

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

I sintomi di incidente cerebrovascolare possono includere:

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

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

I sintomi di infarto miocardico (IM) possono includere:

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

Tumori

- Studi epidemiologici indicano che l'uso prolungato di contraccettivi orali costituisce un fattore di rischio per lo sviluppo del carcinoma della cervice uterina nelle donne affette da papilloma virus umano (HPV). Tuttavia continua ad esservi incertezza su quanto questo risultato sia influenzato da fattori confondenti (per es. differenze nel numero dei partners sessuali o uso di barriere contraccettive).

- Una meta-analisi di 54 studi epidemiologici ha evidenziato che le donne che usano correntemente *contraccettivi orali di tipo combinato* hanno un rischio relativo (RR = 1,24) lievemente aumentato di avere una diagnosi di cancro della mammella. L'eccesso di rischio scompare gradualmente nel corso dei 10 anni successivi all'interruzione del trattamento con *contraccettivi orali di tipo combinato*. Poiché nelle donne al di sotto dei 40 anni il cancro mammario è raro, il numero di casi in eccesso di cancro alla mammella diagnosticati nelle donne che assumono o hanno assunto di recente un *contraccettivo orale di tipo combinato* è basso rispetto al rischio complessivo di cancro alla mammella. Questi studi non forniscono alcuna prova di rapporto causale. La tendenza all'aumentato rischio che è stata osservata può essere dovuta ad una più precoce diagnosi di cancro mammario nelle donne che assumono *contraccettivi orali di tipo combinato*, agli effetti biologici degli stessi o ad una combinazione di entrambi i fattori. Il cancro alla mammella diagnosticato nelle donne che utilizzano contraccettivi orali tende ad essere clinicamente meno avanzato rispetto a quelli diagnosticati nelle donne che non hanno mai usato un contraccettivo orale.

- In rari casi, sono stati riportati nelle donne che utilizzano *contraccettivi orali di tipo combinato* tumori epatici benigni e, ancora più raramente, tumori epatici maligni. In casi isolati, questi tumori hanno provocato emorragia intraddominale che ha messo la paziente in pericolo di vita. Se una donna che assume i *contraccettivi orali di tipo combinato* dovesse presentare forte dolore nella parte alta dell'addome, ingrossamento del fegato o segni indicativi di emorragia intraddominale, nella diagnosi differenziale deve essere presa in considerazione la possibilità che si tratti di un tumore epatico.

Con l'uso di dosi più alte di *contraccettivi orali di tipo combinato* (50 µg di etinilestradiolo) si riduce il rischio di cancro all'endometrio e alle ovaie. Resta da confermare se questo è vero anche per i *contraccettivi orali di tipo combinato* a dose più bassa.

Altre condizioni

- Le donne con ipertrigliceridemia o con storia familiare di tale condizione possono essere a maggior rischio di pancreatite quando usano i *contraccettivi orali di tipo combinato*.

- Sebbene lievi aumenti della pressione sanguigna siano stati riportati in molte donne che assumono *contraccettivi orali di tipo combinato*, sono rari gli aumenti clinicamente rilevanti. Una interruzione del *contraccettivo orale di tipo combinato* è giustificata solo in questi rari casi. Non è stato stabilito un rapporto sistematico tra l'uso di *contraccettivi orali di tipo combinato* e l'ipertensione clinica. Se durante l'uso di un *contraccettivo orale di tipo combinato*, in casi di ipertensione pre-esistente, i valori di pressione costantemente elevata o un aumento significativo della pressione non rispondono adeguatamente al trattamento con antipertensivi, il *contraccettivo orale di tipo combinato* deve essere sospeso. Quando considerato appropriato, il *contraccettivo orale di tipo combinato* può essere ripreso se i valori normotensivi possono essere ottenuti con una terapia antiipertensiva.

- Sia durante la gravidanza che durante l'assunzione di *contraccettivi orali di tipo combinato* è stata riportata la comparsa o l'aggravamento delle seguenti condizioni, ma la prova di un'associazione con l'assunzione di *contraccettivi orali di tipo combinato* non è definitiva: ittero e/o prurito da colestasi; formazione di calcoli biliari; porfiria; lupus eritematoso sistemico; sindrome emolitico-uremica; corea di Sydenham; herpes gestationis; perdita dell'udito da otosclerosi, angioedema (ereditario).

- Disturbi acuti o cronici della funzione epatica possono necessitare l'interruzione di *contraccettivi orali di tipo combinato* fino a quando i marker della funzionalità epatica siano tornati normali. La ricorrenza di ittero colestatico verificatosi precedentemente durante la gravidanza o l'uso precedente di steroidi sessuali, necessita l'interruzione dei *contraccettivi orali di tipo combinato*.

- Sebbene i *contraccettivi orali di tipo combinato* possono avere un effetto sulla resistenza all'insulina periferica e sulla tolleranza al glucosio, non ci sono evidenze che indichino la necessità di alterare il regime terapeutico nelle pazienti diabetiche che usano *contraccettivi orali di tipo combinato*. Tuttavia, le donne diabetiche devono essere attentamente seguite mentre assumono *contraccettivi orali di tipo combinato*.

- Morbo di Crohn e colite ulcerosa sono state associate all'impiego di *contraccettivi orali di tipo combinato*.

- Durante l'uso di *contraccettivi orali di tipo combinato* è stato riportato il peggioramento della depressione endogena e dell'epilessia.

- Occasionalmente può comparire cloasma, soprattutto in donne con anamnesi di cloasma gravidico. Le donne con la tendenza al cloasma devono evitare l'esposizione alla luce del sole o alle radiazioni ultraviolette mentre assumono *contraccettivi orali di tipo combinato*.

Deniselle 150 microgrammi/20 microgrammi compresse contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

Esami/visite mediche

Prima di iniziare o riprendere l'uso di **Deniselle 150 microgrammi/20 microgrammi compresse** 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 **Deniselle 150 microgrammi/20 microgrammi compresse** 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.

Riduzione dell'efficacia

L'efficacia dei *contraccettivi orali di tipo combinato* può diminuire in caso di mancata assunzione delle compresse (paragrafo 4.2), disturbi gastrointestinali (paragrafo 4.2) o di assunzione contemporanea di altri medicinali (paragrafo 4.5).

Preparazioni a base di Erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*) non devono essere usate contemporaneamente a **Deniselle 150 microgrammi/20 microgrammi compresse** poiché può verificarsi una riduzione delle concentrazioni plasmatiche ed una perdita dell'efficacia clinica di **Deniselle 150 microgrammi/20 microgrammi compresse** (vedere paragrafo 4.5).

Riduzione del controllo del ciclo

Durante l'assunzione di qualunque *contraccettivo orale di tipo combinato* possono verificarsi emorragie irregolari (perdite vaginali e emorragia da rottura), soprattutto nei primi mesi di trattamento. Pertanto, la valutazione di una qualunque emorragia irregolare ha significato solo dopo una fase di assestamento di circa 3 cicli.

Se l'emorragia irregolare persiste o si verifica dopo cicli regolari precedenti, devono essere prese in considerazione cause non ormonali e sono indicate misure diagnostiche adeguate per escludere la presenza di tumori maligni o la gravidanza. Queste misure possono comprendere il raschiamento.

In alcune donne, l'emorragia da interruzione può non verificarsi durante l'intervallo senza compressa. Se il *contraccettivo orale di tipo combinato* è stato assunto secondo le raccomandazioni descritte nel paragrafo 4.2, è improbabile che la donna sia incinta. Tuttavia, se il *contraccettivo orale di tipo combinato* non è stato preso seguendo queste raccomandazioni precedentemente alla prima emorragia da interruzione mancata, o se non si verificano due emorragie da interruzione, deve essere esclusa la gravidanza prima di continuare ad usare il *contraccettivo orale di tipo combinato*.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Influenza di altri medicinali su Deniselle 150 microgrammi/20 microgrammi compresse

Le interazioni tra i contraccettivi orali e altri medicinali possono portare a emorragia da rottura e/o al fallimento della contraccezione. In letteratura sono state riportate le seguenti interazioni.

Metabolismo epatico

Possono verificarsi interazioni con farmaci che inducono gli enzimi microsomiali che possono portare ad un aumento della clearance degli ormoni sessuali (ad esempio idantoina, barbiturici, primidone, bosentan, carbamazepina, rifampicina, rifabutina e forse anche oxocarbazepina, modafinil, topiramato, felbamato, griseofulvina e prodotti contenenti l'Erba di San Giovanni). Anche gli inibitori della proteasi dell'HIV con un potenziale di induzione (come ritonavir e nelfinavir) e inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (come nevirapina ed efavirenz) possono influenzare il metabolismo epatico. L'induzione enzimatica massima non si osserva generalmente per 2-3 settimane, tuttavia può durare per almeno 4 settimane dopo l'interruzione della terapia farmacologica.

Trattamento

Le donne in trattamento con uno di questi medicinali devono temporaneamente utilizzare un metodo di barriera in aggiunta al *contraccettivo orale di tipo combinato*, o scegliere un altro metodo di contraccezione.

Con i farmaci induttori degli enzimi microsomiali, il metodo di barriera deve essere usato per tutto il periodo di somministrazione concomitante del farmaco e per i 28 giorni successivi alla sospensione del farmaco. In caso di trattamento prolungato con farmaci induttori degli enzimi microsomiali si deve considerare metodo di contraccezione alternativo.

Se il periodo durante il quale viene utilizzato il metodo di barriera va oltre la fine delle compresse della confezione di *contraccettivi orali di tipo combinato*, la confezione successiva di *contraccettivi orali di tipo combinato* deve essere iniziata senza il consueto intervallo libero da pillola.

Influenza di Deniselle 150 microgrammi/20 microgrammi compresse su altri medicinali

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

Nota: per identificare potenziali interazioni, devono essere consultate le informazioni relative ad altri medicinali assunti contemporaneamente

Esami di laboratorio

L'impiego di steroidi anticoncezionali può influenzare i risultati di alcuni esami di laboratorio, tra i quali i parametri biochimici della funzionalità epatica, tiroidea, surrenale e renale, i livelli plasmatici delle proteine (di trasporto), per esempio della globulina che lega i corticosteroidi e delle frazioni lipido/lipoproteiche, i parametri del metabolismo glucidico ed i parametri della coagulazione e della fibrinolisi. Le variazioni rientrano, in genere, nell'intervallo dei valori normali di laboratorio.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Deniselle 150 microgrammi/20 microgrammi compresse non è indicato durante la gravidanza.

Nel caso si verifichi una gravidanza durante l'uso di **Deniselle 150 microgrammi/20 microgrammi compresse** deve essere interrotta l'ulteriore assunzione. Tuttavia, la maggior parte degli studi epidemiologici non hanno rivelato alcun aumento del rischio di difetti alla nascita nei bambini nati da madri che avevano usato *contraccettivi orali di tipo combinato* prima della gravidanza, né alcun effetto teratogeno qualora i *contraccettivi orali di tipo combinato* fossero stati inavvertitamente assunti durante la gravidanza.

Il maggior rischio di tromboembolia nel periodo dopo il parto, deve essere preso in considerazione quando viene ripresa l'assunzione di Deniselle 150 microgrammi/20 microgrammi compresse (vedere paragrafo 4.2. e 4.4).

Allattamento

L'allattamento al seno può essere influenzato dai *contraccettivi orali di tipo combinato*, in quanto essi possono ridurre la quantità e modificare la composizione del latte materno. Pertanto, l'uso dei *contraccettivi orali di tipo combinato* deve essere generalmente sconsigliato fino al termine dell'allattamento. Piccole quantità di steroidi contraccettivi e/o dei loro metaboliti possono essere escrete nel latte ma non vi è prova che ciò danneggi la salute del bambino.

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

Non sono stati osservati effetti sulla capacità di guidare e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Come per tutti gli altri *contraccettivi orali di tipo combinato*, possono verificarsi cambiamenti nelle caratteristiche del sanguinamento vaginale, soprattutto durante il primo mese di utilizzo. Questi possono includere cambiamenti nella frequenza di sanguinamento (assente, minore, più frequente, o continuo), nell'intensità del sanguinamento (ridotta o aumentata) o nella sua durata.

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.

Effetti indesiderati con una possibile correlazione, che sono stati osservati in donne che hanno assunto **Deniselle 150 microgrammi/20 microgrammi compresse** o che hanno assunto *contraccettivi orali di tipo combinato* in generale, sono stati elencati nella tabella sottostante*.

Tutte le reazioni avverse (ADR) sono elencate secondo la classificazione per sistemi e organi e frequenza:
comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$),
non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)
raro ($\geq 1/10000$, $< 1/1.000$)

Classificazione per sistemi e organi	Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Non comune ($\geq 1/1.000$, < 100)	Raro ($\geq 1/10.000$, < 1.000)
Infezioni ed infestazioni			Candidiasi vaginale
Disturbi del sistema immunitario			Ipersensibilità
Disturbi del metabolismo e della		Ritenzione di fluidi	

nutrizione			
Disturbi psichiatrici	Depressione dell'umore Alterazione dell'umore	Diminuzione della libido	Aumento della libido
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Capogiro Nervosismo Emicrania	
Patologie dell'occhio			Intolleranza alle lenti a contatto
Patologie dell'orecchio e del labirinto			Otosclerosi
Patologie vascolari		Ipertensione	Tromboembolia (TEV, TEA)
Patologie gastrointestinali	Nausea Dolore addominale	Vomito Diarrea	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Acne Eruzione cutanea Orticaria	Eritema nodoso Eritema multiforme Prurito Alopecia
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Dolorabilità mammaria Dolore al seno Emorragie irregolari	Amenorrea Ingrossamento del seno Mettorragia	Secrezioni vaginali Secrezione mammaria
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Aumento di peso		Diminuzione del peso

*È elencato il termine MedDRA (versione 11.0) più appropriato per descrivere una certa reazione avversa. Non sono elencati sinonimi o condizioni correlate, ma sono comunque da prendere in considerazione.

Nelle donne che usano contraccettivi orali combinati sono stati riportati diversi effetti indesiderati, che sono trattati più nel dettaglio nel paragrafo 4.4. Questi includono:

- Disturbi tromboembolici venosi;
- Disturbi tromboembolici arteriosi;
- Ipertensione;
- Tumori ormone-dipendenti (come tumori epatici, cancro mammario);
- Verificarsi o peggioramento di condizioni per cui una associazione con l'uso di *contraccettivi orali* non è definitiva: malattia di Crohn, colite ulcerosa, epilessia, emicrania, endometriosi, mioma uterino, porfiria, lupus eritematoso sistemico, herpes gestationis, corea di Sydenham, sindrome emolitico-uremica, ittero colestatico;
- Cloasma;
- Disturbi acuti o cronici della funzione epatica possono necessitare l'interruzione di *contraccettivi orali di tipo combinato* fino a quando i marker della funzionalità epatica siano tornati normali;
- In donne affette da angioedema ereditario, gli estrogeni esogeni possono indurre o esacerbare i sintomi di angioedema.

La frequenza di diagnosi di cancro mammario è leggermente aumentata tra le donne che fanno uso di *contraccettivi orale*. Poiché nelle donne al di sotto dei 40 anni il cancro mammario è raro, il numero di casi in eccesso è basso rispetto al rischio complessivo di cancro mammario. Non è noto un rapporto di causalità con *contraccettivi orali di tipo combinato*. Per altre 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 nazionale di segnalazione all'indirizzo

www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati effetti negativi gravi dovuti a sovradosaggio.

In questa circostanza possono presentarsi sintomi quali nausea, vomito e, nelle ragazze giovani, lieve sanguinamento vaginale. Non ci sono antidoti ed un ulteriore trattamento deve essere sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Associazioni fisse estro-progestiniche

Codice ATC: G 03 AA 09

L'azione contraccettiva dei *contraccettivi orali di tipo combinato* si basa sulla interazione di vari fattori, i più importanti dei quali sono l'inibizione dell'ovulazione ed i cambiamenti che si verificano a livello delle secrezioni cervicali. Oltre all'azione protettiva nei confronti della gravidanza, i *contraccettivi orali di tipo combinato* presentano diverse proprietà positive le quali, accanto a quelle negative (vedere Avvertenze, Effetti indesiderati), possono essere utili nel decidere il metodo di controllo delle nascite da adottare. Il ciclo mestruale è più regolare, la mestruazione è spesso meno dolorosa e le perdite ematiche meno abbondanti. Quest'ultima situazione può determinare una diminuzione dell'incidenza di carenza di ferro. Nello studio clinico multicentrico più ampio (n=23.258 cicli), l'indice di Pearl non corretto è stimato a 0,1 (95% intervallo di confidenza 0,0-0,3). Inoltre, il 4,5% delle donne ha riportato assenza di emorragia da interruzione e il 9,2% ha riportato il verificarsi di emorragie irregolari dopo 6 cicli di trattamento.

Deniselle 150 microgrammi/20 microgrammi compresse è un *contraccettivo orale di tipo combinato* con etinilestradiolo e il progestinico desogestrel.

Etinilestradiolo è un estrogeno sintetico ben noto.

Desogestrel è un progestinico sintetico. Dopo somministrazione orale ha una forte attività inibitoria sull'ovulazione.

Con l'uso di dosi più alte di *contraccettivi orali di tipo combinato* (50µg di etinilestradiolo) si riduce il rischio di cancro all'endometrio e alle ovaie. Resta da confermare se questo è vero anche per i *contraccettivi orali di tipo combinato* a dose più bassa.

Popolazione pediatrica

Non sono disponibili dati clinici sull'efficacia e la sicurezza negli adolescenti al di sotto dei 18 anni.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Desogestrel

Assorbimento

Dopo somministrazione orale di **Deniselle 150 microgrammi/20 microgrammi compresse** desogestrel viene rapidamente assorbito e convertito in 3-keto-desogestrel. Il picco di concentrazione plasmatica viene raggiunto in 1,5 ore. La biodisponibilità assoluta del 3-keto-desogestrel è del 62-81%.

Distribuzione

Il 3-keto-desogestrel è legato alle proteine plasmatiche per il 95,5-99%, principalmente all'albumina e alla SHBG. L'aumento di SHBG indotto da etinilestradiolo influenza la quantità del legame e la distribuzione di 3-keto-desogestrel nelle proteine plasmatiche. Di conseguenza, la concentrazione di 3-keto-desogestrel aumenta lentamente durante il trattamento fino a raggiungere lo steady state in 3-13 giorni.

Biotrasformazione

Il metabolismo di fase I di desogestrel comprende l'idrossilazione catalizzata del citocromo P-450 e la conseguente deidrogenazione a C3. Il metabolita attivo di 3-keto-desogestrel viene ulteriormente ridotto, i prodotti di degradazione sono coniugati a solfato e glucuronidi. Studi in animali indicano che la circolazione enteroepatica non ha rilevanza per l'attività gestagena del desogestrel.

Eliminazione

Il 3-keto-desogestrel viene eliminato con una emivita media di circa 31 ore (24-38 ore), e la clearance plasmatica varia da 5,0 a 9,5 l/h. Desogestrel ed i suoi metaboliti sono eliminati attraverso le urine e nelle feci, come steroidi liberi o come coniugati. Il rapporto per l'eliminazione nell'urina o nelle feci è di 1,5:1.

Condizioni di steady state

In condizioni di steady state il livello sierico di 3-keto-desogestrel è aumentato da due a tre volte.

Etinilestradiolo

Assorbimento

L'etinilestradiolo è assorbito rapidamente ed i livelli di picco plasmatico sono raggiunti dopo 1,5 ore. In seguito alla coniugazione presistemica e al metabolismo di primo passaggio, la biodisponibilità assoluta è del 60%. Si può prevedere che l'area sotto la curva e la Cmax aumentino leggermente col tempo.

Distribuzione

L'etinilestradiolo è legato per il 98,8% alle proteine plasmatiche, quasi esclusivamente all'albumina.

Biotrasformazione

L'etinilestradiolo è soggetto a coniugazione presistemica a livello sia della mucosa dell'intestino tenue, sia del fegato. L'idrolisi dei coniugati diretti dell'etinilestradiolo con l'aiuto della flora intestinale produce etinilestradiolo, che può essere riassorbito e stabilire dunque una circolazione enteroepatica. La via metabolica principale dell'etinilestradiolo è l'idrossilazione mediata da citocromo P-450, in cui i metaboliti principali sono 2-OH-EE e 2-metossi-EE. Il 2-OH-EE è ulteriormente metabolizzato a metaboliti chimicamente reattivi.

Eliminazione

L'etinilestradiolo scompare dal plasma con una emivita di circa 29 ore (26-33 ore), e la clearance plasmatica varia da 10 a 30 l/h. I coniugati dell'etinilestradiolo e dei suoi metaboliti sono escreti per mezzo dell'urina e delle feci (rapporto 1:1).

Condizioni di steady state

Le condizioni di steady state sono ottenute dopo 3-4 giorni, quando il livello sierico del farmaco è circa il 30-40% superiore rispetto a dopo la somministrazione di una dose singola.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi tossicologici non hanno rivelato altri effetti oltre a quelli che possono essere spiegati sulla base del profilo ormonale di **Deniselle 150 microgrammi/20 microgrammi compresse**.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

tutto-*rac*-alfa-tocoferolo
Amido di patate
Povidone (E1201)
Acido stearico (E570)
Silice colloidale anidra (E551)
Lattosio anidro

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C. Conservare nella confezione originale per proteggere dall'umidità e dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Bliстер trasparente in PVC/PVdC-Alluminio contenente 21 compresse per ciascuno strip con calendario del blister, disponibile in confezioni contenenti 1x21, 3x21, 6x21 o 13x21 compresse. Ciascun blister è inserito in un astuccio trilaminato.

Bliстер trasparente in PVC/PVdC-Alluminio contenente 21 compresse per ciascuno strip con calendario del blister, disponibile in confezioni contenenti 1x21, 3x21, 6x21 o 13x21 compresse. Ciascun blister è inserito in un astuccio trilaminato insieme a 2g di gel essiccante.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Teva Italia S.r.l.
Piazzale Luigi Cadorna, 4
20123 Milano
Italia

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

040364010 - "150 microgrammi+ 20 microgrammi compresse" 1X21 compresse in blister
PVC/PVDC/AL

040364022 - "150 microgrammi+ 20 microgrammi compresse" 3X21 compresse in blister
PVC/PVDC/AL

040364034 - "150 microgrammi+ 20 microgrammi compresse" 6X21 compresse in blister
PVC/PVDC/AL

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

GU n. 266 del 14 novembre 2012 / GU n.64 del 18 Marzo 2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO