

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tyarena 2 mg/0,030 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 2 mg di clormadinone acetato e 0,030 mg di etinilestradiolo.

Eccipienti:

Una compressa rivestita contiene 75,27 mg di lattosio monoidrato.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film.

Le compresse sono di colore rosa e di forma rotonda.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Contraccezione ormonale

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Somministrazione delle compresse rivestite con film

Ogni compressa deve essere assunta quotidianamente, alla stessa ora (preferibilmente la sera) per 21 giorni consecutivi, sospendendo la somministrazione nei successivi 7 giorni; una perdita ematica, simile a quella mestruale, deve verificarsi da due a quattro giorni dopo l'assunzione dell'ultima compressa. La somministrazione delle compresse deve riprendere dopo i 7 giorni di sospensione, utilizzando un nuovo blister di Tyarena, indipendentemente dalla persistenza o meno del flusso.

Le compresse rivestite con film devono essere tolte dal blister, scegliendo quella contrassegnata dal corrispondente giorno della settimana, e deglutite intere con un po' di liquido, se necessario. Le compresse devono essere assunte giornalmente, seguendo la direzione della freccia.

Inizio della somministrazione delle compresse rivestite con film

In assenza di precedente assunzione di un altro contraccettivo ormonale (durante l'ultimo ciclo mestruale)

La prima compressa deve essere assunta il primo giorno del ciclo mestruale, cioè il primo giorno in cui si verifica la perdita ematica causata dalla mestruazione. Se la prima compressa viene assunta il primo giorno della mestruazione, l'effetto contraccettivo inizia a partire dal primo giorno di assunzione e continua anche durante i 7 giorni di sospensione.

La prima compressa può anche essere assunta dal 2° al 5° giorno del periodo mestruale, sia che la perdita ematica sia terminata o meno. In questo caso occorrerà prendere ulteriori misure contraccettive meccaniche per i primi sette giorni di somministrazione.

Se le mestruazioni sono iniziate da più di cinque giorni, la paziente deve essere invitata ad attendere il successivo periodo mestruale prima di iniziare la terapia con Tyarena.

Passaggio da un altro contraccettivo ormonale a Tyarena

Passaggio da un contraccettivo ormonale a 21 o a 22 giorni

Tutte le compresse della precedente confezione di contraccettivo devono essere terminate. La prima compressa rivestita con film di Tyarena deve essere assunta il giorno successivo. In questo caso, la somministrazione delle compresse non viene interrotta e la paziente non deve attendere la mestruazione successiva per iniziare la terapia. Non sono richieste ulteriori misure contraccettive.

Passaggio da un contraccettivo ormonale giornaliero combinato (confezione da 28 compresse)

La somministrazione di Tyarena deve essere iniziata dopo aver terminato l'ultima compressa attiva della confezione da 28 compresse (per esempio dopo aver preso 21 o 22 compresse). La prima compressa rivestita con film di Tyarena deve essere assunta il giorno successivo. Non è previsto un intervallo tra i due trattamenti e la paziente non deve attendere il successivo ciclo mestruale per iniziare la terapia. Non sono richieste ulteriori misure contraccettive.

Passaggio da un contraccettivo solo progestinico ("POP")

La prima compressa di Tyarena deve essere assunta il giorno dopo la sospensione del contraccettivo progestinico. Nei primi sette giorni devono essere impiegati metodi contraccettivi meccanici.

Passaggio da un contraccettivo ormonale iniettabile o ad impianto

La somministrazione di Tyarena può essere iniziata il giorno della rimozione dell'impianto o il giorno previsto per l'iniezione. Sono necessarie ulteriori misure contraccettive per i primi sette giorni.

Passaggio da un anello vaginale o un cerotto transdermico

L'assunzione di Tyarena deve essere iniziata preferibilmente il giorno dopo la rimozione dell'anello o del cerotto, o il giorno dopo il consueto intervallo nella somministrazione dell'anello o del cerotto.

Dopo un raschiamento o un aborto nel primo trimestre

Dopo un raschiamento o un aborto nel primo trimestre la somministrazione di Tyarena può essere iniziata immediatamente. In questo caso non sono necessarie ulteriori misure contraccettive.

Dopo il parto o dopo raschiamento o aborto nel secondo trimestre

Dopo la nascita del bambino, le donne che non allattano possono iniziare la terapia 21-28 giorni dopo il parto, senza necessità di ulteriori misure contraccettive meccaniche.

Se la somministrazione inizia dopo più di 28 giorni dal parto, sono necessarie ulteriori misure contraccettive per i primi 7 giorni.

Se la paziente ha avuto nel frattempo un rapporto, occorre escludere una possibile gravidanza o attendere il successivo ciclo mestruale prima di iniziare la terapia.

Allattamento (vedere paragrafo 4.6)

Tyarena non deve essere assunto dalle donne che allattano.

Dopo interruzione della terapia con Tyarena

Dopo l'interruzione dell'assunzione di Tyarena il primo ciclo mestruale può ritardare di circa una settimana.

Somministrazione non corretta di una compressa

Se la paziente ha dimenticato di prendere una compressa rivestita con film ma sono trascorse **non più di 12 ore** dalla mancata assunzione, non sono necessarie ulteriori misure contraccettive. La paziente può continuare ad assumere le compresse come di norma.

Se sono trascorse **più di 12 ore** dalla mancata assunzione, la protezione contraccettiva del medicinale può essere ridotta. La paziente deve quindi assumere immediatamente la compressa dimenticata. La successiva compressa deve essere assunta al solito orario. E' necessario inoltre ricorrere ad altri metodi contraccettivi, per esempio il profilattico, nei successivi sette giorni. Se nel periodo dei sette giorni la confezione di medicinale termina, deve essere iniziata una nuova confezione non appena si finisce la precedente. In altre parole non deve trascorrere un intervallo di tempo tra la somministrazione delle due confezioni ("regola dei 7 giorni"). Il flusso mestruale probabilmente non si manifesterà fino alla fine della seconda confezione; tuttavia, spesso si verifica spotting durante la somministrazione delle compresse. Se il ciclo mestruale successivo non si verifica dopo l'assunzione della seconda confezione, deve essere eseguito un test di gravidanza.

Istruzioni in caso di vomito o diarrea

Se il vomito si manifesta entro 4 ore dall'assunzione della compressa o se compare diarrea grave, l'assorbimento del farmaco può risultare incompleto e quindi non assicurare un'adeguata contraccezione. In questo caso devono essere seguite le istruzioni riportate nel paragrafo "Somministrazione non corretta" (vedi sopra). La somministrazione di Tyarena deve essere proseguita.

4.3 Controindicazioni

I contraccettivi orali combinati (COC) non devono essere utilizzati nelle circostanze sotto elencate. Il trattamento con Tyarena deve essere sospeso immediatamente se durante il suo utilizzo si manifesta una qualsiasi delle seguenti condizioni:

- trombosi arteriosa o venosa in corso o pregressa (come ad es. trombosi venosa profonda, embolia polmonare, infarto miocardico, ictus).
- Predisposizione ereditaria o acquisita a trombosi venosa o arteriosa, come resistenza alla APC, carenza di antitrombina III, carenza di proteina C, carenza di proteina S,

- iperomocistinemia ed anticorpi anti-fosfolipidi (anticorpi anticardiolipina, anticoagulanti lupici).
- Segni iniziali o prodromi di trombosi, tromboflebiti o sintomi di embolia (come attacco ischemico transitorio, angina pectoris).
 - Interventi chirurgici programmati (almeno 4 settimane prima dell'intervento) e periodi di immobilità, come quelli a seguito di un incidente (per esempio con ingessature).
 - Diabete mellito con sofferenza vascolare.
 - Perdita di controllo del diabete mellito.
 - Ipertensione non controllata o significativo innalzamento della pressione arteriosa (valori costantemente superiori a 140/90 mm Hg).
 - Epatite, ittero, alterata funzionalità epatica fino alla normalizzazione dei valori.
 - Prurito generalizzato, colestasi, specialmente durante una gravidanza o precedente terapia estrogena.
 - Sindrome di Dubin-Johnson, sindrome di Rotor, alterazioni del flusso biliare.
 - Anamnesi di tumore epatico benigno o maligno pregresso o in atto.
 - Dolore epigastrico grave, epatomegalia o sintomi di emorragia intraddominale (vedere paragrafo 4.8).
 - Prima diagnosi o ricaduta di porfiria (tutte e tre le forme, in particolare porfiria acquisita).
 - Presenza o anamnesi di tumori maligni ormone-sensibili, come quelli della mammella o dell'utero.
 - Gravi alterazioni del metabolismo lipidico.
 - Pancreatite o anamnesi di pancreatite, se associata a ipertrigliceridemia grave.
 - Primi sintomi di emicrania o episodi più frequenti di cefalea di inusuale gravità:
 - Anamnesi di emicrania con sintomi neurologici focali ("emicrania classica").
 - Disturbi sensoriali acuti, come disturbi della vista o dell'udito.
 - Disturbi motori (in particolare paresi).
 - Aumento degli attacchi epilettici.
 - Grave depressione.
 - Otosclerosi aggravatesi durante precedenti gravidanze.
 - Amenorrea di origine sconosciuta.
 - Iperplasia endometriale.
 - Sanguinamento genitale da causa non accertata.
 - Ipersensibilità a clormadinone acetato, etinilestradiolo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

La presenza di un fattore di rischio grave o di fattori di rischio multipli per trombosi arteriosa o venosa può rappresentare una controindicazione (vedere paragrafo 4.4).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Avvertenze

Il fumo aumenta il rischio di gravi eventi avversi di tipo cardiovascolare se associato all'uso di contraccettivi orali combinati (COC). Il rischio aumenta nei forti fumatori e con l'età, in particolare nelle donne oltre i 35 anni di età. Le pazienti fumatrici di età superiore ai 35 anni devono utilizzare un diverso metodo contraccettivo.

La somministrazione di COC è associata ad un aumento del rischio di diverse gravi malattie, come infarto miocardico, tromboembolismo, ictus o tumori del fegato. Altri fattori di rischio, come

ipertensione, iperlipidemia, obesità e diabete aumentano in modo significativo il rischio di morbilità e mortalità.

In presenza di una delle seguenti condizioni o fattori di rischio, il rapporto rischio/beneficio relativo alla somministrazione di Tyarena deve essere valutato e discusso con la paziente prima di iniziare la terapia. Se durante l'assunzione del farmaco si nota l'insorgenza o il peggioramento di una di queste patologie o dei fattori di rischio, la paziente deve contattare il medico, che deciderà se proseguire il trattamento.

Tromboembolismo ed altre patologie vascolari

- I risultati degli studi epidemiologici evidenziano una relazione tra l'uso di un contraccettivo orale ed un aumento del rischio di eventi trombotici o tromboembolici arteriosi e venosi, quali infarto miocardico, ictus cerebrale, trombosi venosa profonda ed embolia polmonare. Questi eventi sono rari.
- Studi epidemiologici hanno mostrato che l'incidenza di tromboembolismo venoso (VTE) nelle donne senza fattori di rischio noti per VTE che utilizzano COC a basso dosaggio di estrogeno (<50 mcg EE) varia da circa 20 casi per 100000 donne-anni (per COC contenenti levonorgestrel) a 40 casi per 100000 donne-anni (per COC contenenti desogestrel/gestodene). Questi dati vanno comparati con i 5-10 casi per 100000 donne-anni nelle donne che non usano contraccettivi orali ed i 60 casi per 100000 gravidanze. VTE risulta fatale nell'1-2% dei casi.

In casi estremamente rari, nelle donne che utilizzano la pillola anticoncezionale, la trombosi è stata osservata in altre sedi vascolari, per esempio vene ed arterie epatiche, mesenteriche, renali, cerebrali o retiniche. Non vi è un consenso unanime riguardo alla possibile associazione di questi eventi all'uso di contraccettivi ormonali.

Non è noto se Tyarena comporti il rischio di tromboembolismo venoso rispetto ad altri contraccettivi orali combinati.

Il rischio di tromboembolia venosa aumenta se l'uso di COC è associato ai seguenti fattori:

- età
- anamnesi familiare positiva (trombosi venosa in fratelli o genitori in un'età relativamente giovane). Se si sospetta una predisposizione ereditaria, la paziente deve essere sottoposta a visita specialistica prima di decidere l'uso di un COC
- lungo periodo di immobilizzazione (vedere paragrafo 4.3)
- obesità (indice di massa corporea superiore a 30 kg/m²).

Il rischio di tromboembolia arteriosa aumenta in presenza dei seguenti fattori:

- età
- fumo: le donne sopra i 35 anni devono essere avvertite di non fumare se desiderano utilizzare un COC
- dislipoproteinemia
- obesità (indice di massa corporea superiore a 30 kg/m²).

- ipertensione
- valvulopatia
- fibrillazione atriale
- anamnesi familiare positiva (trombosi arteriosa in un fratello o in un genitore ad una età relativamente giovane). Se si sospetta una predisposizione ereditaria, la paziente deve essere visitata da uno specialista prima di decidere se assumere o meno un COC
- emicrania.

La presenza rispettivamente di un fattore di rischio grave o di fattori di rischio multipli per trombosi arteriosa o venosa può rappresentare una controindicazione. Deve essere considerata anche la possibilità di terapia anticoagulante. Le utilizzatrici di COC devono essere specificamente informate di rivolgersi al medico in caso di possibili sintomi di trombosi. In caso di trombosi sospetta o confermata, l'uso di COC deve essere interrotto. Deve essere decisa una terapia contraccettiva alternativa adeguata, a causa della teratogenicità della terapia anticoagulante (cumarinici).

- Altre condizioni mediche correlate alla circolazione sanguigna sono diabete mellito, lupus eritematoso sistemico, sindrome uremico-emolitica, malattie infiammatorie croniche dell'intestino (malattia di Crohn o colite ulcerosa) e anemia falciforme.
- Nella valutazione del rapporto rischio/beneficio, occorre tenere presente che un trattamento adeguato delle patologie sopra elencate può ridurre il rischio di trombosi.
- Si deve tenere in considerazione l'aumento del rischio di tromboembolia durante il puerperio.
- Non è chiaro se esista una correlazione fra tromboflebite superficiale e/o vene varicose nell'eziologia della tromboembolia venosa.
- I sintomi di trombosi arteriosa o venosa possono essere i seguenti:
 - dolore e/o gonfiore ad una gamba
 - improvviso dolore toracico, con o senza irradiazione al braccio sinistro
 - improvvisa dispnea, improvviso attacco di tosse di origine sconosciuta
 - cefalea persistente ed eccezionalmente intensa
 - improvvisa perdita totale o parziale della vista, diplopia, eloquio confuso (disartria) o afasia
 - vertigini, collasso che può includere un attacco di epilessia focale
 - debolezza improvvisa o disestesia significativa di un lato del corpo o di parti di esso
 - disturbi motori
 - dolore addominale acuto.

Le donne che usano COC devono essere informate di rivolgersi al medico se notano possibili sintomi di trombosi. La somministrazione di Tyarena deve essere interrotta in caso di trombosi sospetta o confermata.

- L'aumento della frequenza e dell'intensità dell'emicrania durante l'assunzione di contraccettivi orali combinati (che possono rappresentare segni prodromici di evento cardiovascolare) può essere motivo di sospensione immediata dei contraccettivi orali combinati.

Tumori

- Alcuni studi epidemiologici indicano che l'uso prolungato di contraccettivi orali rappresenta un fattore di rischio per lo sviluppo di tumore della cervice nelle donne con infezione da papilloma virus umano (HPV). Rimane tuttavia ancora controverso il ruolo di altri fattori in questa circostanza (come il numero dei partner sessuali o l'uso di contraccettivi meccanici) (vedere anche "Controlli medici").

Una metanalisi di 54 studi epidemiologici ha mostrato che la somministrazione di contraccettivi orali aumenta lievemente il rischio di tumore mammario (RR = 1,24). L'aumento del rischio è transitorio e decresce gradualmente nei 10 anni successivi alla sospensione del trattamento. Questi studi non forniscono indicazioni circa le probabili cause di tale aumento del rischio. Poiché il tumore della mammella è raro nelle donne al di sotto dei 40 anni di età, il maggior numero di diagnosi di tumore mammario nelle donne che hanno usato o usano attualmente COC è comunque ridotto in relazione al rischio globale di tumore della mammella.

- Nelle donne che assumono contraccettivi orali sono stati segnalati rari casi di tumori epatici benigni e casi ancora più rari di tumori maligni. In casi isolati, questi tumori hanno causato gravi emorragie intra-addominali potenzialmente fatali. In presenza di intenso dolore addominale che non regredisce spontaneamente, epatomegalia o segni di emorragia intra-addominale, si deve prendere in considerazione la possibilità di tumore epatico, e l'assunzione di Tyarena deve essere interrotta.

Altre condizioni mediche

- In molte donne che assumono contraccettivi orali è stato osservato un leggero incremento della pressione arteriosa, ma gli aumenti di rilevanza clinica sono rari. La correlazione tra l'uso di contraccettivi orali e l'ipertensione clinicamente manifesta non è stata confermata. Se nel corso della terapia con Tyarena l'incremento della pressione arteriosa dovesse rivelarsi clinicamente significativo, il medico dovrà sospendere il trattamento con Tyarena ed instaurare una terapia antiipertensiva. L'assunzione di Tyarena potrà essere ripresa dopo la normalizzazione dei valori pressori a seguito del trattamento antiipertensivo.
- Nelle pazienti con anamnesi di herpes gestazionale può verificarsi una recidiva durante l'uso di COC.
- Nelle donne con anamnesi personale o familiare di ipertrigliceridemia, il rischio di pancreatite aumenta durante la somministrazione di COC. In caso di alterazioni acute o croniche della funzionalità epatica, può essere necessario interrompere l'uso di contraccettivi orali combinati fino a quando i valori di funzionalità epatica si saranno normalizzati. Recidive di ittero colestatico manifestatosi durante la gravidanza o prima dell'uso di ormoni sessuali, richiedono l'interruzione dell'assunzione di contraccettivi orali combinati.
- I COC possono alterare la resistenza periferica all'insulina o la tolleranza al glucosio, pertanto le pazienti diabetiche che assumono contraccettivi orali devono essere attentamente monitorate.
- Occasionalmente può manifestarsi cloasma, specie nelle donne con anamnesi di cloasma gravidico. Le pazienti con tendenza al cloasma devono evitare l'esposizione al sole e alle radiazioni ultraviolette durante l'uso di contraccettivi orali.
- Nelle pazienti con angioedema ereditario, la somministrazione di estrogeni esogeni può causare o aggravare i sintomi di angioedema.

- Nel corso di terapia con COC sono state riportate segnalazioni di peggioramento della depressione endogena, dell'epilessia e della malattia di Crohn e colite ulcerosa.
- Si è osservato che le seguenti patologie possono manifestarsi o aggravarsi sia durante la gravidanza sia con l'uso di COC, sebbene non sia stata evidenziata una correlazione certa con l'impiego di COC: ittero e/o prurito correlato a colestasi; calcoli biliari; porfiria; lupus eritematoso sistemico; sindrome emolitico-uremica; corea di Sydenham; herpes gravidico; perdita dell'udito correlata ad otosclerosi.
- Questo medicinale contiene lattosio monoidrato. Le pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di Lapp lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

Precauzioni per l'uso

La somministrazione di estrogeni o combinazioni estroprogestiniche può avere effetti negativi su alcune patologie/condizioni. Nei seguenti casi è richiesta un'accurata supervisione medica:

- epilessia
- sclerosi multipla
- tetania
- emicrania (vedere anche paragrafo 4.3)
- asma
- insufficienza cardiaca o renale
- corea di Sydenham (Ballo di San Vito)
- diabete mellito (vedere anche paragrafo 4.3)
- malattia epatica (vedere anche paragrafo 4.3)
- dislipoproteinemia (vedere anche paragrafo 4.3)
- malattie autoimmuni (compreso lupus eritematoso sistemico)
- obesità
- ipertensione (vedere anche paragrafo 4.3)
- endometriosi
- vene varicose
- flebite (vedere anche paragrafo 4.3)
- alterazioni della coagulazione del sangue (vedere anche paragrafo 4.3)
- mastopatia
- mioma uterino
- herpes gestazionale
- depressione (vedere anche paragrafo 4.3)
- malattie infiammatorie croniche intestinali (malattia di Crohn, colite ulcerosa; vedere anche paragrafo 4.8)

Controlli medici

Prima di prescrivere contraccettivi orali, deve essere effettuata una completa anamnesi personale e familiare della paziente, tenendo conto delle controindicazioni (vedere paragrafo 4.3) e dei fattori di rischio (vedere paragrafo 4.4), ed effettuando una visita medica che deve essere ripetuta annualmente durante l'uso di Tyarena. E' necessario eseguire anche un controllo periodico delle

condizioni di salute, poiché alcune controindicazioni (come l'attacco ischemico transitorio) o fattori di rischio (come anamnesi familiare di trombosi arteriosa o venosa) possono comparire per la prima volta nel corso del trattamento con contraccettivi orali. La visita medica comprende la misurazione della pressione arteriosa, l'esame delle mammelle, dell'addome e degli organi genitali esterni ed interni, uno striscio cervicale ed appropriati test di laboratorio.

Le pazienti devono essere informate che l'assunzione di contraccettivi orali, incluso Tyarena, non protegge dalle infezioni da HIV (AIDS) o da altre malattie sessualmente trasmissibili.

Riduzione dell'efficacia

La dimenticanza di una compressa (vedere "Assunzione non corretta delle compresse"), il vomito o malattie intestinali, diarrea inclusa, come pure la somministrazione concomitante e prolungata di alcuni medicinali (vedere paragrafo 4.5) o, molto raramente, disturbi metabolici, possono compromettere l'efficacia contraccettiva.

Alterazioni del ciclo

- Sanguinamento intermestruale e spotting
Tutti i contraccettivi orali possono causare perdite ematiche vaginali irregolari (sanguinamento intermestruale e spotting), in particolare durante i primi cicli di somministrazione. Pertanto è necessario procedere ad una valutazione medica dell'irregolarità del ciclo dopo un periodo di assestamento di circa tre cicli. Se nel corso della terapia con Tyarena l'emorragia intermestruale persiste o riappare dopo precedenti cicli regolari, si raccomanda l'esecuzione di un accurato controllo medico, al fine di escludere una eventuale gravidanza o una malattia organica. Qualora venga esclusa la gravidanza o la presenza di un disturbo organico, è possibile riprendere l'assunzione di Tyarena o passare eventualmente al trattamento con un altro prodotto.

L'emorragia intermestruale può indicare che l'efficacia contraccettiva si è ridotta (vedere "Assunzione non corretta delle compresse", "Istruzioni in caso di vomito" e paragrafo 4.5).

- Assenza di flusso mestruale da sospensione
Il flusso ematico da sospensione si manifesta dopo 21 giorni di trattamento. Occasionalmente, in particolare durante i primi mesi di somministrazione, il flusso può essere assente. Tuttavia, ciò non implica necessariamente una diminuita efficacia contraccettiva. Se il flusso non si è manifestato dopo un ciclo in cui non è stata dimenticata alcuna compressa, l'intervallo di 7 giorni non è stato prolungato, non sono stati assunti altri farmaci concomitanti e non si sono verificati episodi di vomito o diarrea, l'eventualità di una gravidanza è improbabile, e l'assunzione di Tyarena può essere proseguita. Se Tyarena non è stato assunto secondo le istruzioni sopra riportate prima del mancato flusso da sospensione o se il flusso non si verifica per due cicli consecutivi, si deve escludere una gravidanza prima di continuare la somministrazione
Prodotti fitoterapici contenenti Erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*) non devono essere utilizzati in concomitanza con Tyarena (vedere paragrafo 4.5).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

L'interazione dell'etinilestradiolo, il componente estrogeno di Tyarena, con altri medicinali può aumentare o ridurre le concentrazioni sieriche di etinilestradiolo. Qualora sia necessario un trattamento a lungo termine con questi medicinali, devono essere utilizzati metodi contraccettivi non ormonali. Una riduzione delle concentrazioni sieriche di etinilestradiolo può aumentare la

frequenza di perdite intermestruali e causare disturbi del ciclo, con ripercussioni sull'efficacia contraccettiva di Tyarena; elevate concentrazioni sieriche di etinilestradiolo possono indurre un aumento della frequenza e della gravità degli effetti indesiderati.

I seguenti prodotti medicinali/sostanze attive possono ridurre la concentrazione plasmatica di etinilestradiolo:

- tutti i medicinali che aumentano la motilità gastrointestinale (come metoclopramide) o riducono l'assorbimento (come il carbone attivo)
- sostanze attive che inducono enzimi microsomiali epatici, come rifampicina, rifabutina, barbiturici, farmaci antiepilettici (come carbamazepina, fenitoina e topiramato), griseofulvina, barbexaclone, primidone, modafinil, alcuni inibitori della proteasi (come il ritonavir) e l'Erba di San Giovanni (vedere paragrafo 4.4)
- alcuni antibiotici (come ampicillina, tetraciclina) in alcune pazienti, probabilmente a causa della riduzione del circolo enteroepatico da parte degli estrogeni.

In caso di somministrazione concomitante di questi prodotti medicinali/sostanze attive e Tyarena, devono essere utilizzati ulteriori metodi contraccettivi durante il trattamento e nei sette giorni successivi. In presenza di sostanze attive che riducono le concentrazioni sieriche di etinilestradiolo per induzione degli enzimi microsomiali epatici, ulteriori metodi contraccettivi meccanici devono essere impiegati fino a 28 giorni dopo la conclusione del trattamento.

Qualora la somministrazione del farmaco concomitante prosegua oltre il numero di compresse rimaste nella confezione in blister del COC, la successiva confezione di COC deve essere iniziata senza osservare il consueto intervallo di sospensione dell'assunzione delle compresse.

I seguenti prodotti medicinali/sostanze attive possono aumentare la concentrazione plasmatica di etinilestradiolo:

- sostanze attive che inibiscono la solfonazione dell'etinilestradiolo nella parete intestinale, quali l'acido ascorbico o il paracetamolo
- atorvastatina (aumenta del 20% l'AUC dell'etinilestradiolo)
- sostanze attive che inibiscono gli enzimi microsomiali epatici, come gli antimicotici imidazolici (ad es. fluconazolo), indinavir o troleandomicina.

L'etinilestradiolo può influire sul metabolismo di altre sostanze:

- inibendo gli enzimi microsomiali epatici e quindi aumentando la concentrazione sierica di principi attivi quali diazepam (ed altre benzodiazepine metabolizzate per idrossilazione), ciclosporina, teofillina e prednisolone.
- Inducendo la glucuronidazione epatica, riducendo conseguentemente, ad esempio, la concentrazione sierica di clofibrato, paracetamolo, morfina e lorazepam.

Il fabbisogno di insulina o di altri antidiabetici orali può modificarsi in seguito agli effetti sulla tolleranza al glucosio (vedere paragrafo 4.4).

Ciò può verificarsi anche con farmaci assunti di recente. Il riassunto delle caratteristiche del prodotto dei farmaci prescritti deve essere letto attentamente per possibili interazioni con Tyarena.

Indagini di laboratorio

Alcuni esami di laboratorio possono risultare alterati durante la somministrazione di COC, come i test di funzionalità epatica, surrenale e tiroidea, i livelli plasmatici di proteine vettrici (come SHBG, lipoproteine), ed i parametri del metabolismo dei carboidrati, dell'emocoagulazione e della fibrinolisi. La natura e l'entità di tali modificazioni dipendono parzialmente dal tipo e dalla dose degli ormoni utilizzati.

4.6 Gravidanza e allattamento

L'uso di Tyarena non è indicato durante la gravidanza. La gravidanza deve essere esclusa prima di iniziare la somministrazione del medicinale. Se si dovesse verificare una gravidanza nel corso del trattamento con Tyarena, l'assunzione del farmaco deve essere immediatamente sospesa. Ad oggi, gli studi epidemiologici non hanno mostrato evidenze cliniche di effetti teratogeni o fetotossici quando gli estrogeni, in combinazione con altri progestinici, sono stati accidentalmente assunti in gravidanza a dosaggi simili a quelli di Tyarena. Sebbene gli studi negli animali abbiano mostrato segni di tossicità sulla funzione riproduttiva (vedere paragrafo 5.3), i dati clinici di oltre 330 gravidanze umane esposte al clormadinone acetato non hanno mostrato effetti embriotossici.

L'allattamento può essere influenzato dagli estrogeni, in quanto questi possono modificare la quantità e la composizione del latte materno. Piccole quantità di contraccettivi steroidei e/o i loro metaboliti possono essere escreti nel latte materno ed influire sul bambino. Pertanto, Tyarena non deve essere utilizzato durante l'allattamento.

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

Non ci sono evidenze che i contraccettivi ormonali possano alterare la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati più comunemente (>20%) riportati sono stati emorragia intermestruale, spotting, cefalea e mastodinia. I seguenti effetti indesiderati sono stati riportati dopo la somministrazione di clormadinone acetato ed etinilestradiolo in uno studio clinico condotto in 1629 donne.

Le frequenze sono state definite come segue:

Molto comune: $\geq 1/10$

Comune: $\geq 1/100$, $< 1/10$

Non comune: $\geq 1/1000$; $< 1/100$

Raro: $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$

Molto raro: $< 1/10\ 000$

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Disturbi psichiatrici

Comune: depressione, irritabilità, nervosismo

Patologie del sistema nervoso

Comune: vertigini, emicrania (e/o peggioramento della stessa)

Patologie dell'occhio

Comune: disturbi visivi

Raro: congiuntivite, fastidio durante l'uso delle lenti a contatto

Patologie dell'orecchio e del labirinto

Raro: improvvisa perdita dell'udito, tinnito

Patologie vascolari

Raro: ipertensione, ipotensione, insufficienza circolatoria, vene varicose, trombosi venosa

Patologie gastrointestinali

Molto comune: nausea

Comune: vomito

Non comune: dolore addominale, gonfiore addominale, diarrea

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune: acne

Non comune: anomalie della pigmentazione, cloasma, perdita di capelli, secchezza della cute

Raro: orticaria, reazioni cutanee allergiche, eczema, eritema, prurito, peggioramento della psoriasi, irsutismo

Molto raro: eritema nodoso

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Non comune: lombalgia, disturbi muscolari

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Molto comune: secrezione vaginale, dismenorrea, amenorrea

Comune: dolore pelvico.

Non comune: galattorrea, fibroadenoma del seno, candidosi genitale, cisti ovarica

Raro: ingrossamento del seno, vulvovaginite, menorragia, sindrome premestruale.

Disturbi del sistema immunitario

Non comune: ipersensibilità al farmaco, incluse reazioni allergiche

Patologie sistemiche

Comune: stanchezza, pesantezza delle gambe, edema, aumento di peso

Non comune: perdita della libido, diaforesi

Raro: aumento dell'appetito

Esami diagnostici

Comune: aumento della pressione arteriosa

Non comune: modificazioni dei livelli dei lipidi ematici, compresa ipertrigliceridemia

I seguenti effetti indesiderati sono stati inoltre osservati dopo la somministrazione di contraccettivi orali, compresi 0,030 mg di etinilestradiolo e 2 mg di Clormadinone acetato:

- La somministrazione di contraccettivi ormonali combinati è associata ad un maggiore rischio di malattie tromboemboliche arteriose e venose (quali trombosi venosa, embolia polmonare, ictus, infarto miocardico). Questo rischio può aumentare in presenza di fattori aggiuntivi (vedere paragrafo 4.4).
- In alcuni studi sulla somministrazione a lungo termine di contraccettivi ormonali combinati è stato osservato un aumento del rischio di patologie delle vie biliari.
- In rare occasioni, dopo la somministrazione di contraccettivi ormonali sono stati osservati tumori epatici benigni o, ancora più raramente, maligni, che hanno causato una emorragia all'interno della cavità addominale potenzialmente fatale (vedere paragrafo 4.4).
- Peggioramento di malattia cronica intestinale (malattia di Crohn, colite ulcerosa; vedere paragrafo 4.4).

Per ulteriori effetti indesiderati gravi, come tumore della cervice uterina o della mammella, vedere paragrafo 4.4.

4.9 Sovradosaggio

Non si hanno informazioni su gravi effetti tossici in caso di sovradosaggio. Possono manifestarsi i seguenti sintomi: nausea, vomito e, nel caso di ragazze adolescenti, sanguinamento vaginale. Può rendersi necessario, ma solo in rare occasioni, il controllo del bilancio idro-elettrolitico e della funzionalità epatica.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: contraccettivi ormonali sistemici; combinazioni fisse di progestinici ed estrogeni.

Codice ATC: G3AA16.

La somministrazione continuata di Tyarena per 21 giorni causa l'inibizione della secrezione ipofisaria di FSH e LH e, quindi, la soppressione dell'ovulazione. L'endometrio è soggetto a fenomeni di proliferazione e trasformazione secretoria, ed anche la consistenza del muco cervicale si modifica. Ciò previene la migrazione dello sperma attraverso il canale cervicale e ne modifica la motilità.

La dose minima giornaliera di clormadinone acetato per la completa inibizione dell'ovulazione è 1,7 mg. La dose complessiva per la completa trasformazione endometriale è di 25 mg per ciclo.

Il clormadinone acetato è un progestinico anti-androgeno. Il suo effetto è basato sulla sua capacità di rimuovere gli ormoni androgeni dai loro recettori.

Efficacia clinica

Negli studi clinici che hanno valutato la somministrazione di Clormadinone acetato 2 mg + etinilestradiolo 0,030 mg per 2 anni in 1655 donne, includendo più di 22000 cicli mestruali, si sono verificate 12 gravidanze. In 7 donne sono stati osservati errori di assunzione del farmaco, insorgenza di malattie concomitanti che hanno causato nausea o vomito o somministrazione concomitante di altri medicinali che possono aver ridotto l'efficacia contraccettiva degli anticoncezionali ormonali.

Indice di Pearl	Numero di gravidanze	Indice di Pearl	Intervallo di confidenza 95%
Uso pratico	12	0,698	[0,389; 1,183]
Uso teorico	5	0,291	[0,115; 0,650]

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Clormadinone acetato (CMA)

Assorbimento

Il clormadinone acetato viene assorbito rapidamente e quasi completamente dopo somministrazione orale. La biodisponibilità sistemica del CMA è alta, poiché non è soggetto a metabolismo di primo passaggio epatico. I livelli di picco plasmatico vengono raggiunti dopo 1-2 ore.

Distribuzione

La frazione di CMA legata alle proteine plasmatiche umane, prevalentemente albumina, è superiore al 95%. Tuttavia, il CMA non mostra affinità di legame per SHBG (globulina sessuale legante l'ormone) o per CBG (globulina legante i corticosteroidi). Nell'organismo il CMA si deposita principalmente nel tessuto adiposo.

Metabolismo

Diversi processi di riduzione e ossidazione e la coniugazione a glucuronide e solfato producono una serie di metaboliti. I principali metaboliti nel plasma umano sono 3 α e 3 β - idrossi-CMA, le cui emivite non differiscono essenzialmente da quella del clormadinone acetato non metabolizzato. I metaboliti 3-idrossidi mostrano un'attività androgena simile a quella dello stesso CMA. Nelle urine i metaboliti del CMA sono prevalentemente coniugati. Dopo idrolisi enzimatica, il principale metabolita è 2 α -idrossi-CMA, oltre ai 3-idrossi metaboliti e diidrossi metaboliti.

Eliminazione

Il CMA viene eliminato dal plasma con un'emivita di circa 34 ore (dopo dose singola) e 36-39 ore (dopo dosi ripetute). Dopo somministrazione orale il CMA ed i suoi metaboliti vengono escreti sia nelle urine che nelle feci, in percentuali pressoché sovrapponibili.

Etinilestradiolo (EE)

Assorbimento

EE viene assorbito rapidamente e quasi completamente dopo somministrazione orale; i livelli di picco plasmatico vengono raggiunti dopo 1,5 ore. A causa della coniugazione presistemica e del metabolismo di primo passaggio epatico, la biodisponibilità assoluta è solo di circa il 40%, ed è soggetta a considerevoli variazioni interindividuali (20-65%).

Distribuzione

Le concentrazioni plasmatiche di etinilestradiolo riportate in letteratura variano considerevolmente. Circa il 98% di etinilestradiolo si lega alle proteine plasmatiche, quasi esclusivamente albumina.

Metabolismo

Come gli estrogeni naturali, l'etinilestradiolo viene biotrasformato attraverso il citocromo P-450 mediante idrossilazione dell'anello aromatico. Il metabolita principale è 2-idrossi etinilestradiolo, che viene ulteriormente metabolizzato in altri metaboliti e quindi coniugato. L'etinilestradiolo è soggetto a coniugazione presistemica sia nella mucosa dell'intestino tenue che nel fegato. Nelle urine sono presenti in misura maggiore i glucuronidi, mentre nella bile e nel plasma si osservano i solfati.

Eliminazione

L'emivita plasmatica media dell'etinilestradiolo è di circa 12-14 ore. L'etinilestradiolo viene escreto nelle urine e nelle feci in un rapporto di 2:3. L'etinilestradiolo solfato escreto nella bile dopo idrolisi ad opera di batteri intestinali è soggetto a circolazione enteroepatica.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La tossicità acuta degli estrogeni è bassa. A causa della considerevole differenza tra le specie animali in relazione alla specie umana, i risultati delle sperimentazioni con gli estrogeni sugli animali hanno solo un valore predittivo limitato per l'uso nell'uomo. Negli animali da laboratorio, dosi relativamente basse di etinilestradiolo, un estrogeno sintetico utilizzato spesso nei contraccettivi orali, hanno causato un effetto embriofetale; sono state osservate anomalie del tratto urogenitale e femminilizzazione dei feti maschi. Questi effetti sono considerati specie-specifici.

Il clormadinone acetato ha mostrato effetti embriofetali nel coniglio, nel ratto e nel topo. Sono stati osservati anche effetti teratogeni nel coniglio a dosi embriotossiche e nel topo alla dose più bassa (1 mg/kg/die) testata. La significatività di queste osservazioni per l'uso nell'uomo non è chiara. I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità a dosi ripetute, genotossicità e potenziale cancerogeno, diversi da quelli precedentemente descritti nel presente riassunto delle caratteristiche del prodotto.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

Lattosio monoidrato,
Amido di mais,
Povidone K30,
Magnesio stearato

Rivestimento:

Ipromellosa,
Macrogol 6000,
Talco,
Titanio diossido (E171),
Ferro ossido rosso (E172).

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC trasparente rivestito con PVDC e alluminio.

Il prodotto è disponibile in confezioni calendario da 1, 3, 4 e 6 blister, contenenti ognuno 21 compresse.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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. – Via Messina, 38 - 20154 Milano

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

A.I.C. n. 040662013/M “2 mg/0,03 mg compresse rivestite con film” 21 compresse in blister PVC/PVDC/AL

A.I.C. n. 040662025/M “2 mg/0,03 mg compresse rivestite con film” 63 compresse in blister PVC/PVDC/AL

A.I.C. n. 040662037/M “2 mg/0,03 mg compresse rivestite con film” 84 compresse in blister PVC/PVDC/AL

A.I.C. n. 0406620149/M “2 mg/0,03 mg compresse rivestite con film” 126 compresse in blister PVC/PVDC/AL

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

30 maggio 2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Maggio 2011

Agenzia Italiana del Farmaco