

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DELLA SPECIALITA' MEDICINALE

GESTODIOL 20 microgrammi / 75 microgrammi compresse rivestite

GESTODIOL 30 microgrammi / 75 microgrammi compresse rivestite

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Principi attivi:

GESTODIOL 20 microgrammi / 75 microgrammi compresse rivestite: ogni compressa contiene 20 microgrammi di Etinilestradiolo e 75 microgrammi di Gestodene

GESTODIOL 30 microgrammi / 75 microgrammi compresse rivestite: ogni compressa contiene 30 microgrammi di Etinilestradiolo e 75 microgrammi di Gestodene

Eccipienti con effetti noti:

GESTODIOL 20 microgrammi / 75 microgrammi compresse rivestite contiene 38 mg di lattosio monoidrato e 20 mg di saccarosio

GESTODIOL 30 microgrammi / 75 microgrammi compresse rivestite contiene 38 mg di lattosio monoidrato e 20 mg di saccarosio

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita: compresse rivestite di zucchero, di colore bianco, arrotondate, biconvesse senza impressioni su entrambi i lati.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Contraccezione orale.

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

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Come assumere GESTODIOL.

Le compresse devono essere assunte nell'ordine indicato sulla confezione ogni giorno approssimativamente alla stessa ora. Una compressa al giorno per 21 giorni. Ogni confezione successiva deve essere iniziata dopo un intervallo di 7 giorni in cui non verrà assunta alcuna compressa: durante questo lasso di tempo si verificherà un'emorragia da sospensione. Quest'emorragia inizia solitamente il secondo o terzo giorno dopo aver assunto l'ultima compressa e potrebbe continuare anche dopo l'inizio della confezione successiva.

Come cominciare ad assumere GESTODIOL.

Nel caso in cui non ci sia stato alcun trattamento contraccettivo ormonale nel mese precedente.

E' necessario assumere la prima compressa il primo giorno del ciclo naturale della donna (vale a dire il primo giorno del suo ciclo mestruale). E' possibile cominciare ad assumere le pillole dal secondo al quinto giorno ma in questi casi si raccomanda di usare anche un metodo contraccettivo di barriera per i primi sette giorni d' assunzione delle compresse durante il primo ciclo.

In caso di passaggio da un'altra pillola contraccettiva orale di tipo combinato.

La donna deve cominciare ad assumere GESTODIOL il giorno dopo l'ultima compressa attiva del suo precedente contraccettivo – ma non più tardi del giorno successivo al completamento dell'usuale periodo in cui non assume alcuna pillola oppure assume placebo come previsto dal farmaco contraccettivo precedente.

Quando si passa da un contraccettivo solo progestinico (pillola solo al progesterone (mini-pillola), iniezione, impianto oppure da un sistema intrauterino a rilascio di ormone progestinico (IUS)).

La donna può effettuare il passaggio dalla pillola solo al progesterone (POP) in qualsiasi momento del ciclo. La prima compressa deve essere assunta il giorno dopo aver assunto una qualsiasi delle compresse nella confezione di POP. Nel caso di un impianto o di una IUS l'assunzione di GESTODIOL deve cominciare lo stesso giorno nel quale l'impianto viene rimosso. Nel caso di un iniettabile, GESTODIOL deve essere iniziato nel giorno in cui dovrebbe essere praticata la successiva iniezione. In tutti questi casi si raccomanda alla donna di usare anche un metodo contraccettivo di barriera per i primi sette giorni di assunzione delle pillole.

Dopo un aborto al primo trimestre.

La donna può iniziare immediatamente a prendere le pillole. Se si attiene a queste istruzioni non sono necessarie ulteriori misure contraccettive.

Dopo un parto o un aborto al secondo trimestre.

Per l'uso in donne che allattano si veda il paragrafo 4.6. Si raccomanda alla donna di iniziare a prendere le compresse al 21°-28° giorno dopo il parto, se non allatta al seno, o dopo un aborto al secondo trimestre. Se inizia più tardi, la donna deve essere avvertita di usare anche un metodo contraccettivo di barriera per i primi sette giorni di assunzione delle pillole. Se nel frattempo si fossero avuti rapporti sessuali, prima di iniziare effettivamente l'assunzione delle pillole si deve escludere una gravidanza oppure la donna deve attendere la comparsa della sua prima mestruazione. **Mancata assunzione di compresse.**

La mancata assunzione di una compressa entro 12 ore dall'ora consueta non pregiudica la protezione contraccettiva. La donna deve prendere la compressa appena se ne ricorda e continuare ad assumere il resto delle compresse come al solito.

La mancata assunzione di una compressa per più di 12 ore dall'ora consueta può diminuire la protezione contraccettiva. Le due regole seguenti possono essere utili nella gestione della mancata assunzione di compresse.

1. L'assunzione delle compresse non deve mai essere sospesa per periodi superiori ai 7 giorni.

2. Servono 7 giorni di ingestione ininterrotta di compresse per ottenere una sufficiente soppressione dell'asse ipotalamo-pituitario-gonadale.

Pertanto il consiglio che segue può essere dato nella pratica giornaliera:

Settimana 1.

La donna deve prendere l'ultima compressa dimenticata non appena se ne ricorda, anche se questo significa che deve assumere 2 compresse contemporaneamente. Dopodiché deve continuare ad assumere le compresse alla solita ora. Contemporaneamente deve usare un metodo di barriera, ad es. un preservativo, per i successivi 7 giorni. Se nei 7 giorni precedenti si sono avuti rapporti sessuali la donna deve tenere in considerazione la possibilità di

poter essere incinta. Tante più compresse sono state dimenticate e tanto più ciò è avvenuto in prossimità del periodo del mese in cui le compresse non vengono assunte, tanto maggiore è il rischio che si instauri una gravidanza.

Settimana 2.

La donna deve prendere l'ultima compressa dimenticata non appena se ne ricorda, anche se questo significa che deve assumere 2 compresse contemporaneamente. Dopodiché deve continuare ad assumere le compresse alla solita ora. Se le compresse sono state assunte correttamente per 7 giorni prima della dimenticanza non è necessario prendere ulteriori precauzioni contraccettive. In caso contrario o se sono state dimenticate più compresse la donna deve comunque usare un metodo di barriera, ad es. un preservativo, per i successivi 7 giorni.

Settimana 3.

Dato l'avvicinarsi del periodo di sospensione il rischio di una ridotta protezione anticoncezionale è maggiore. E' comunque possibile prevenire la riduzione della protezione anticoncezionale regolando l'assunzione delle compresse. Attenendosi a una qualunque delle due opzioni seguenti non è pertanto necessario prendere alcuna precauzione contraccettiva supplementare, fatto salvo che le compresse siano state assunte correttamente per 7 giorni prima della dimenticanza. In caso contrario è opportuno consigliare alla donna di seguire la prima delle due opzioni e di usare allo stesso tempo un metodo di barriera, ad es. un preservativo, per i 7 giorni successivi.

1. La donna deve prendere l'ultima compressa dimenticata al più presto, anche se questo significa che deve assumere 2 compresse contemporaneamente. Dopodiché deve continuare ad assumere le compresse alla solita ora. Incomincerà la nuova confezione immediatamente dopo aver assunto l'ultima compressa della confezione in uso; in questo caso non vi sarà il periodo di sospensione tra le confezioni. E' improbabile che si verifichino le mestruazioni fino al termine della seconda confezione di compresse, tuttavia si potrebbe notare emorragia intermestruale o metrorragia durante l'assunzione delle compresse.

2. E' possibile che alla donna venga suggerito di sospendere l'assunzione delle compresse dalla confezione in uso. In questo caso si avrà un periodo di sospensione della durata massima di 7 giorni, inclusi i giorni in cui la compressa è stata dimenticata, dopodiché la donna inizierà una nuova confezione.

Se, dopo che la donna ha dimenticato di assumere delle compresse, non si presentano le mestruazioni nel primo usuale intervallo libero da pillola, si deve considerare la possibilità che la donna sia incinta.

Cosa fare in caso di vomito/diarrea.

Se si manifesta vomito entro 3-4 ore dall'assunzione di una compressa, quest'ultima potrebbe non venire completamente assorbita. In questo caso ci si attenga alle istruzioni sopra indicate inerenti le compresse dimenticate. A meno che la diarrea non sia estremamente grave, essa non influisce sull'assorbimento dei contraccettivi orali combinati, per cui non è necessario ricorrere a metodi contraccettivi supplementari. Se la diarrea grave perdura per 2 o più giorni ci si attenga alle procedure previste per le pillole dimenticate. Se la donna non desidera variare la consueta assunzione di compresse, deve prendere una compressa (o compresse) extra da un'altra confezione.

Come spostare o ritardare il mestruo.

Per ritardare il mestruo, la donna dovrà continuare l'assunzione di GESTODIOL passando da una confezione blister ad un'altra, senza periodo di sospensione. Il mestruo può essere ritardato per quanto si desidera ma non oltre la fine della seconda confezione. Quando si ritarda il mestruo è possibile che si verifichino episodi di sanguinamento da sospensione o emorragia intermestruale. L'assunzione di GESTODIOL dovrà essere ripresa regolarmente al termine del consueto intervallo in cui non viene assunta alcuna compressa. Per spostare il mestruo ad un giorno della settimana diverso rispetto a quello previsto con le attuali compresse, si può consigliare alla donna di abbreviare il successivo intervallo libero da pillola di quanti giorni lei desidera. Più breve è questo intervallo e maggiore sarà il rischio di non avere sanguinamento mestruale ma metrorragia e emorragia intermestruale durante l'assunzione delle compresse della confezione successiva (questo si verifica anche quando si ritarda il mestruo).

4.3. Controindicazioni.

I contraccettivi ormonali combinati (COC) non devono essere usati nelle seguenti condizioni. Se una tale condizione si dovesse manifestare per la prima volta durante l'impiego dei COC il loro uso deve essere immediatamente sospeso:

- 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

- Noti o sospetti tumori maligni ormono-dipendenti (ad es. a carico degli organi genitali o della mammella).
- Grave patologia epatica concomitante o in anamnesi, fintanto che i valori della funzionalità epatica non sono rientrati nella normalità.
- Tumori epatici benigni o maligni concomitanti o in anamnesi.
- Sanguinamento vaginale di natura non accertata.
- Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Gestodiol è controindicato per un uso concomitante con prodotti medicinali che contengono ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir, (vedere sezione 4.4 e sezione 4.5).

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego.

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

1. Disturbi della circolazione.

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 GESTODIOL 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 GESTODIOL, 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.**

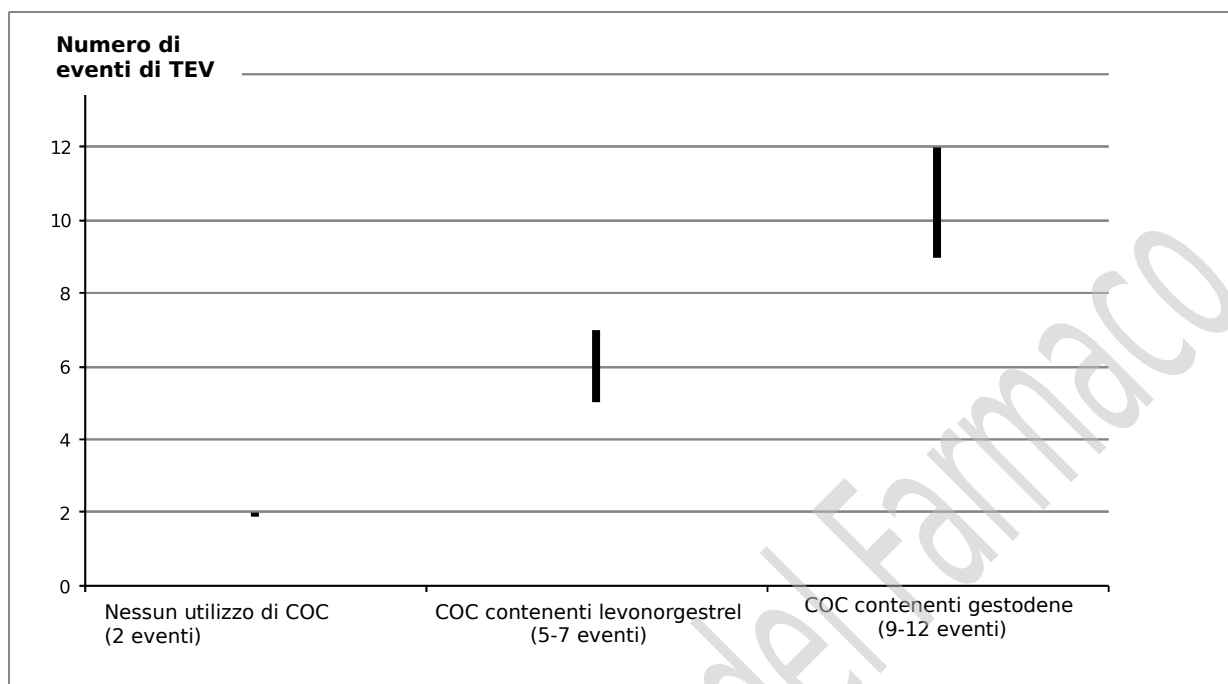
Circa 2 donne su 10.000 che non usano un COC e che non sono in gravidanza, svilupperanno una TEV in un periodo di un anno. In una singola donna, però, il rischio può essere molto superiore, a seconda dei suoi fattori di rischio sottostanti (vedere oltre).

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

Numero di eventi di TEV per 10.000 donne in un anno



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.

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).

GESTODIOL 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 Nota: l'immobilizzazione temporanea, inclusi i viaggi in aereo di durata >4 ore, può anche essere un fattore di rischio di TEV, specialmente in donne con altri fattori di rischio	In queste situazioni è consigliabile interrompere l'uso del cerotto/della pillola/dell'anello (in caso di interventi elettivi almeno quattro settimane prima) e non riavviarlo fino a due settimane dopo la ripresa completa della mobilità. Per evitare gravidanze indesiderate si deve utilizzare un altro metodo contraccettivo. Se GESTODIOL non è stato interrotto prima, deve essere preso in considerazione un trattamento antitrombotico.
Anamnesi familiare positiva (tromboembolia venosa in un fratello o un genitore, specialmente in età relativamente giovane, cioè prima dei 50 anni)	Se si sospetta una predisposizione ereditaria, la donna deve essere inviata a uno specialista per un parere prima di decidere l'assunzione di qualsiasi COC.
Altre condizioni mediche associate a TEV	Cancro, lupus eritematoso sistemico, sindrome emolitica uremica, malattie intestinali infiammatorie croniche (malattia di Crohn o colite ulcerosa) e anemia falciforme.
Età avanzata	In particolare al di sopra dei 35 anni

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

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

Sintomi di TEV (trombosi venosa profonda ed embolia polmonare)

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

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

- gonfiore unilaterale della gamba e/o del piede o lungo una vena della gamba;

- dolore o sensibilità alla gamba che può essere avvertito solo in piedi o camminando;
- maggiore sensazione di calore nella gamba colpita; pelle della gamba arrossata o con colorazione anomala.

I sintomi di embolia polmonare (EP) possono includere:

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

Alcuni di questi sintomi (come “mancanza di respiro”, “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). GESTODIOL 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.
Ipertensione	

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 medico 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.

2. Tumori:

Cancro della cervice.

In alcuni studi epidemiologici si è riferito un rischio maggiore di cancro cervicale uterina nelle utilizzatrici a lungo termine dei contraccettivi orali combinati ma non è ancora chiaro fino a che punto questo rilievo possa essere

influenzato dagli effetti aggravanti del comportamento sessuale e di altri fattori quali il papilloma virus umano (HPV).

Carcinoma della mammella.

Una meta-analisi di 54 studi epidemiologici ha riferito un rischio relativo leggermente superiore (RR=1,24) di diagnosi di cancro della mammella fra le donne che attualmente usano contraccettivi orali combinati. L'eccedenza di rischio scompare gradualmente nel corso dei 10 anni seguenti all'interruzione dell'uso dei contraccettivi orali combinati. Poiché il cancro della mammella è raro nelle donne di meno di 40 anni, il numero superiore di diagnosi di tumore alla mammella fra le utilizzatrici attuali e recenti di contraccettivi orali combinati è limitato in rapporto al rischio globale di cancro della mammella. Questi studi non forniscono evidenza di causalità. L'andamento superiore del rischio osservato potrebbe essere dovuto ad una diagnosi precoce del cancro della mammella nelle utilizzatrici di contraccettivi orali combinati, agli effetti biologici dei contraccettivi orali combinati o a una combinazione di entrambi i fattori. Il cancro alla mammella diagnosticato nelle donne che hanno usato contraccettivi orali combinati tende ad essere meno avanzato dal punto di vista clinico rispetto alle forme tumorali riscontrate fra le donne che non hanno mai assunto contraccettivi orali combinati.

Tumori epatici.

Tra le utilizzatrici di contraccettivi orali combinati si sono riferiti tumori epatici benigni e maligni. In casi isolati questi tumori hanno portato ad emorragie intra-addominali ad esito potenzialmente fatale. Pertanto, considerare la possibilità di tumore epatico nella diagnosi differenziale, quando un'utilizzatrice di contraccettivi orali combinati presenti severo dolore all'addome superiore, ingrossamento del fegato (epatomegalia) oppure segni di emorragia intra-addominale.

3. Altre condizioni.

Le donne affette da ipertrigliceridemia, o anamnesi familiare della stessa, possono essere a rischio maggiore di pancreatite mentre usano contraccettivi orali combinati.

In caso di disturbi acuti o cronici della funzionalità epatica potrà essere necessaria l'interruzione di GESTODIOL, fino al ripristino ai valori normali dei marker della funzionalità epatica. Gli ormoni steroidei potrebbero essere scarsamente metabolizzati in pazienti con funzionalità epatica compromessa.

Malgrado si siano riferiti piccoli innalzamenti della pressione arteriosa in molte donne che assumono contraccettivi orali combinati, gli innalzamenti clinicamente significativi sono rari. Se, durante l'assunzione di un contraccettivo ormonale combinato si sviluppa un'ipertensione clinica persistente bisogna sospendere l'assunzione del contraccettivo ormonale combinato e trattare l'ipertensione. L'assunzione del contraccettivo orale combinato potrà riprendere se risulta possibile ottenere valori normotensivi mediante la terapia. Se il medico lo ritiene opportuno, l'uso della pillola può essere ripreso quando i valori della pressione rientreranno nella norma in seguito a terapia antiipertensiva.

Sia con la gravidanza che con l'uso di contraccettivi orali combinati possono comparire o peggiorare delle condizioni qui di seguito riportate. Tuttavia, le prove di un'associazione con l'uso dei contraccettivi orali combinati non sono decisive: ittero e/o prurito associato a colestasi; sviluppo di calcoli biliari;

porfiria; lupus eritematoso sistemico; sindrome emoliticouremica; corea di Sydenham; herpes gestationis; perdita di udito dovuta a otosclerosi.

I contraccettivi orali combinati possono avere un effetto sulla resistenza periferica all'insulina e sulla tolleranza al glucosio. E' pertanto necessario che le pazienti diabetiche vengano attentamente monitorate durante l'impiego dei contraccettivi orali combinati.

GESTODIOL contiene lattosio e saccarosio. Le pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di Lapp-lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio oppure con rari problemi di intolleranza al fruttosio non devono assumere questo medicinale.

Durante l'uso dei contraccettivi orali combinati si è riferito l'aggravamento della depressione endogena, dell'epilessia (vedi paragrafo 4.5 Interazioni), del morbo di Crohn e della colite ulcerosa.

E' possibile che si manifesti cloasma, specialmente nelle utilizzatrici con anamnesi di *cloasma gravidarum*. Le donne con tendenza al cloasma devono evitare l'esposizione al sole o alla radiazione ultravioletta mentre assumono i contraccettivi orali combinati.

Le preparazioni erboristiche contenenti Iperico o erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*) non devono essere assunte contemporaneamente a GESTODIOL a causa del rischio di diminuzione delle concentrazioni plasmatiche e degli effetti clinici di GESTODIOL (vedi paragrafo 4.5).

Efficacia ridotta.

L'efficacia dei contraccettivi orali può essere ridotta nel caso in cui ci si dimentichi di assumere delle compresse, in presenza di diarrea grave o vomito (vedi paragrafo 4.2) oppure in caso di uso concomitante di altri medicinali (vedi paragrafo 4.5).

Ciclo irregolare.

Come con tutti i contraccettivi ormonali combinati, potrà verificarsi la perdita irregolare di sangue (emorragia intermestruale o metrorragia), particolarmente nei primi mesi di assunzione. Per questo motivo, un'opinione medica circa la perdita irregolare di sangue avrà utilità solo dopo un periodo di adattamento di tre cicli circa.

Se la metrorragia persiste sarà necessario considerare la possibilità di usare contraccettivi orali combinati con un contenuto ormonale più alto. Se la metrorragia si verifica dopo precedenti cicli regolari occorre considerare cause non di natura ormonale e prendere adeguate misure diagnostiche per escludere la presenza di una patologia maligna o di una gravidanza.

Occasionalmente potrebbe non esservi alcuna emorragia da sospensione nell'intervallo in cui non vengono assunte le compresse. Se le compresse sono state assunte secondo le istruzioni di cui al paragrafo 4.2, è improbabile che la donna sia incinta. Tuttavia, se le compresse non sono state assunte in base a dette istruzioni precedentemente alla prima emorragia da sospensione saltata, oppure se la donna salta consecutivamente due emorragie da sospensione, è necessario escludere la gravidanza prima di proseguire l'assunzione del COC.

ALT aumentate

Durante le prove cliniche con pazienti trattati per infezioni da virus da Epatite C (HCV) con prodotti medicinali contenenti ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir con o senza ribavirina, aumenti di transaminasi (ALT) superiori a 5 volte il limite superiore del normale (ULN) si sono verificati con frequenza significativamente maggiore in donne che usano farmaci contenenti

etinilestradiolo come i contraccettivi ormonali combinati (CHCs) (vedi sezione 4.3 e sezione 4.5).

Esami/visite mediche

Prima di iniziare o riprendere l'uso di GESTODIOL 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 GESTODIOL 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 orali non proteggono dalle infezioni da HIV (AIDS) e da altre malattie sessualmente trasmesse.

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione.

Le interazioni con medicinali in grado di portare ad una elevata clearance degli ormoni sessuali possono comportare metrorragia ed insuccesso della contraccezione orale. Questo effetto è stato stabilito nel caso di idantoine, barbiturici, primidone, carbamazepina e rifampicina, ed è risultato sospetto nel caso di oxcarbazepina, topiramato, griseofulvina, felbamato e ritonavir. Il meccanismo di queste interazioni sembra essere basato sulle proprietà di induzione degli enzimi epatici di questi medicinali. In generale la massima induzione enzimatica non si ha nelle prime 2-3 settimane dopo l'inizio del trattamento, ma l'effetto può essere sostenuto per almeno 4 settimane dopo l'interruzione della terapia.

Si sono riferiti anche casi di insuccesso della contraccezione con antibiotici quali ampicillina e tetracicline. Il meccanismo di questo effetto non è stato chiarito.

Le donne in trattamento a breve termine con uno qualsiasi dei gruppi di farmaci sopra citati o con singoli medicinali, devono usare temporaneamente un metodo di barriera oltre alla pillola anticoncezionale, ciò deve avvenire per tutto il tempo in cui questo medicinale viene assunto contemporaneamente alla pillola come pure nei sette giorni successivi alla sua sospensione. Le donne in trattamento con rifampicina devono usare un metodo di barriera contemporaneamente al contraccettivo orale durante tutto il periodo in cui assumono la rifampicina come pure nei 28 giorni successivi alla sua sospensione. Se la somministrazione concomitante del medicinale continua oltre il numero di compresse anticoncezionali nella confezione, la donna deve iniziare la confezione successiva, senza osservare il consueto intervallo di sospensione. Per le donne in terapia a lungo termine con induttori degli enzimi epatici, è necessario considerare un altro metodo contraccettivo. Le pazienti che assumono GESTODIOL non devono usare contemporaneamente preparazioni/prodotti medicinali alternativi contenenti *Hypericum perforatum* (Iperico o erba di San Giovanni) poiché essi potrebbero causare una perdita dell'effetto contraccettivo. Si sono riferite metrorragia e gravidanze indesiderate. L'*Hypericum perforatum* (Iperico o erba di San Giovanni)

aumenta, mediante induzione enzimatica, la quantità di enzimi che metabolizzano i prodotti medicinali. L'effetto di induzione enzimatica potrebbe persistere per almeno 1-2 settimane dalla cessazione del trattamento con *Hypericum*. Effetti dei contraccettivi orali combinati su altri farmaci: i contraccettivi orali possono interferire con il metabolismo di altri farmaci. Ne può conseguire un aumento (ad es. ciclosporina) o una diminuzione (lamotrigina) delle concentrazioni plasmatiche e tissutali.

Test di laboratorio. L'impiego di steroidi contraccettivi può influenzare i risultati di alcuni esami di laboratorio tra cui i parametri biochimici della funzionalità epatica, tiroidea, corticosurrenalica e renale, i livelli plasmatici delle proteine (di trasporto), per esempio della globulina legante i corticosteroidi e delle frazioni lipido/lipoproteiche, i parametri del metabolismo dei carboidrati ed i parametri della coagulazione e della fibrinolisi. Le variazioni rientrano, in genere, nei limiti dei valori normali di laboratorio.

Interazioni farmacodinamiche

L'uso concomitante di prodotti medicinali che contengono ombitasvir/partaprevir/ritonavir e dasabuvir con o senza ribavirina può aumentare il rischio di aumenti di ALT (vedi sezione 4.3 e sezione 4.4). Pertanto, chi usa Gestodiol deve passare ad un metodo alternativo di contraccezione (ad esempio, contraccezione solo con progestinici o metodi non ormonali) prima di iniziare la terapia con questi farmaci in associazione. Gestodiol può essere assunto nuovamente 2 settimane dopo il completamento del trattamento con questi farmaci in associazione.

4.6 Gravidanza ed allattamento.

GESTODIOL è controindicato durante la gravidanza. In caso di gravidanza durante l'assunzione di GESTODIOL sospendere immediatamente il trattamento. Estesi studi epidemiologici non hanno evidenziato né un aumento del rischio di difetti congeniti in bambini nati da donne che hanno assunto contraccettivi orali combinati prima della gravidanza, né effetti teratogeni a seguito di involontaria assunzione di contraccettivi orali combinati durante la gravidanza. L'allattamento può essere influenzato dagli steroidi contraccettivi in quanto essi possono ridurre il volume ed alterare la composizione del latte materno. Piccole quantità di steroidi contraccettivi e/o di loro metaboliti possono essere escreti nel latte materno. Pertanto, l'uso di steroidi contraccettivi non è in genere raccomandato in madri che allattano fino al termine del completo svezzamento.

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

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

GESTODIOL non ha effetti, se non minimi, sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati.

Le reazioni avverse più comunemente riportate sono sanguinamento irregolare, nausea, aumento ponderale, tensione mammaria e cefalea. Essi si manifestano solitamente all'inizio della terapia e sono transitori.

Descrizione di alcune reazioni avverse

Nelle donne che usano COC è stato osservato un maggior rischio di eventi trombotici e trombo embolici 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.

Classificazione sistemica organica	Comune ($\geq 1/100$ a $<1/10$)	Non comune ($\geq 1/1000$ a $<1/100$)	Raro ($\geq 1/10000$ a <1000)	Molto raro ($<1/10000$)
Patologie del sistema nervoso	Cefalea Nervosismo			Corea
Patologie dell'occhio	Irritazione oculare quando si portano lenti a contatto Disturbi della vista			
Patologie dell'orecchio e del labirinto			Otosclerosi	
Patologie gastrointestinali	Nausea	Vomito	Colelitiasi	Pancreatite
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Acne		Cloasma	
Disordini del metabolismo e della nutrizione		Iperlipidemia		
Patologie vascolari	Emicrania	Iperensione	Tromboemboli a venosa Tromboemboli a arteriosa	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Aumento ponderale Ritenzione idrica			
Disturbi del sistema immunitario			Lupus eritematoso	
Patologie	Sanguinamen		Alterata	

dell'apparato riproduttivo e della mammella	to irregolare Amenorrea Ipomenorrea Tensione mammaria		secrezione vaginale	
Disturbi psichiatrici	Alterazioni della libido Depressione Irritabilità			

I seguenti gravi effetti indesiderati sono stati riportati in donne che assumono contraccettivi orali combinati, vedi paragrafi 4.3 e 4.4.

- Tromboembolia venosa, vale a dire trombosi venosa profonda in una gamba o alle pelvi ed embolia polmonare.
- Eventi tromboembolici arteriosi.
- Tumori epatici.
- Patologia della cute e del tessuto sottocutaneo: cloasma.

La frequenza di diagnosi di cancro della mammella fra le donne che assumono contraccettivi orali combinati è leggermente maggiore. Poiché il cancro della mammella è raro nelle donne con meno di 40 anni il numero superiore è limitato in rapporto al rischio globale di cancro alla mammella. Non è noto il rapporto di causalità con i contraccettivi orali combinati. Per ulteriori informazioni vedere i paragrafi 4.3 e 4.4.

Segnalazione delle sospette reazioni avverse

La segnalazione delle sospette reazioni avverse 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 sospetta reazione avversa tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9. Sovradosaggio.

Non sono stati riferiti effetti indesiderati seri in seguito a sovradosaggio. I sintomi che possono manifestarsi in seguito ad sovradosaggio sono: nausea, vomito e sanguinamento vaginale. Non c'è antidoto, e il trattamento deve essere sintomatico.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE.

5.1. Proprietà farmacodinamiche.

Categoria farmacoterapeutica: Contraccettivi ormonali per uso sistemico.

Codice ATC: G03AA10.

L'effetto contraccettivo delle pillole anticoncezionali si basa sull'interazione di vari fattori, i più importanti dei quali sono l'inibizione dell'ovulazione e le modifiche dell'endometrio. Oltre a prevenire il concepimento i COC possiedono diverse caratteristiche positive che, accanto alle proprietà negative (illustrate al paragrafo 4.8 Avvertenze, Effetti indesiderati), possono aiutare nella scelta del metodo da adottare per il controllo delle nascite. Il ciclo mestruale è più regolare e le mestruazioni stesse sono spesso meno dolorose ed il

sanguinamento più leggero. Quest'ultimo aspetto può determinare una diminuzione dei casi di carenza di ferro.

5.2. Proprietà farmacocinetiche.

Gestodene.

Assorbimento.

Dopo somministrazione orale il gestodene viene rapidamente e completamente assorbito. Dopo somministrazione di una dose singola la massima concentrazione sierica di 4 ng/ml viene raggiunta dopo circa un'ora. La biodisponibilità è intorno al 99%.

Distribuzione.

Gestodene è legato all'albumina sierica ed alle globuline leganti gli ormoni sessuali (SHBG). Solo l'1-2% del gestodene totale in siero viene ritrovato come steroide libero, mentre il 50-70% è specificamente legato alle SHBG. L'aumento delle SHBG indotto dall'etinilestradiolo influenza la distribuzione delle proteine sieriche con conseguente aumento della frazione legata alle SHBG e diminuzione della frazione legata all'albumina. Il volume di distribuzione apparente del gestodene è di 0,7 l/kg.

Metabolismo.

Il gestodene viene completamente metabolizzato tramite i noti canali del metabolismo degli steroidi. L'entità della clearance metabolica dal siero è pari a 0,8 ml/min/kg. Non si manifestano interazioni quando il gestodene viene assunto insieme all'etinilestradiolo.

Eliminazione.

I livelli sierici del gestodene diminuiscono in modo bifasico. La fase di eliminazione terminale è caratterizzata da un'emivita di 12-15 ore. Il gestodene non viene escreto immodificato. I suoi metaboliti vengono escreti nelle urine e nella bile in un rapporto di 6:4. L'emivita di escrezione dei metaboliti è pari a circa 1 giorno.

Steady-state.

La farmacocinetica del gestodene è influenzata dai livelli sierici di SHBG che aumentano di tre volte con l'etinilestradiolo. In seguito all'assunzione giornaliera i livelli sierici di gestodene aumentano di circa quattro volte il valore della dose singola e raggiungono lo steady-state entro la seconda metà del ciclo di trattamento.

Etinilestradiolo.

Assorbimento.

Dopo somministrazione orale l'etinilestradiolo viene rapidamente e completamente assorbito. Il picco dei livelli plasmatici, pari a circa 80 pg/ml, viene raggiunto in 1-2 ore. La biodisponibilità assoluta, dopo coniugazione presistemica e metabolismo di primo passaggio, è all'incirca del 60%.

Distribuzione.

Durante l'allattamento lo 0,02% della dose giornaliera della madre passa nel latte. L'etinilestradiolo è largamente, ma non specificamente, legato all'albumina (approssimativamente per il 98,5%) e induce un aumento nelle concentrazioni sieriche dell'SHBG. È stato determinato un volume di distribuzione apparente di circa 5 l/kg.

Metabolismo.

L'etinilestradiolo è soggetto a coniugazione presistemica a livello sia della mucosa dell'intestino tenue sia del fegato. La principale via metabolica dell'etinilestradiolo è l'idrossilazione aromatica ma si forma anche una ampia varietà di metaboliti idrossilati e metilati, presenti come metaboliti liberi e

coniugati con glucuronidi e solfati. L'entità della clearance metabolica è pari a circa 5 ml/min/kg.

Eliminazione.

I livelli sierici dell'etinilestradiolo diminuiscono in modo bifasico, con una fase di eliminazione terminale con un'emivita di circa 24 ore. L'etinilestradiolo immodificato non viene escreto, ma i suoi metaboliti sono escreti in un rapporto urina:bile pari a 4:6. L'emivita dell'escrezione dei metaboliti è di circa 1 giorno.

Steady-state.

Le concentrazioni allo steady-state vengono raggiunte dopo 3-4 giorni ed i livelli sierici dell'etinilestradiolo sono più elevati del 30-40% rispetto alla singola assunzione.

5.3. Dati preclinici di sicurezza.

Etinilestradiolo e gestodene non sono genotossici. Gli studi di carcinogenicità con etinilestradiolo da solo o in associazione con vari progestinici non mostrano alcun pericolo carcinogenico in donne che usano il farmaco come contraccettivo come indicato. E' tuttavia necessario tenere presente che gli ormoni sessuali possono promuovere la crescita di alcuni tessuti e tumori ormono-dipendenti. Studi di tossicità riproduttiva su fertilità, sviluppo fetale o performance riproduttiva condotti con etinilestradiolo da solo o in associazione con progestinici non hanno fornito indicazioni di un rischio di effetti avversi nell'uomo conseguenti all'impiego del preparato secondo quanto raccomandato.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE.

6.1. Elenco degli eccipienti.

Nucleo della compressa: Magnesio stearato, Povidone K-25, Amido di mais, Lattosio monoidrato.

Rivestimento della compressa: Povidone K-90, Macrogol 6000, Talco, Calcio carbonato, Saccarosio, Cera di lignite.

6.2 Incompatibilità.

Non pertinente.

6.3. Periodo di validità.

Tre anni.

6.4. Speciali precauzioni per la conservazione.

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.

6.5. Natura e contenuto del contenitore.

Blister: PVC/Alluminio.

Confezioni: 1 X 21 compresse; 3 X 21 compresse; 6 X 21 compresse.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione.

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE PER L'IMMISSIONE IN COMMERCIO.

Farmitalia s.r.l Viale A. De Gasperi 165/B - 95127 CATANIA.

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

GESTODIOL 20 microgrammi/75 microgrammi compresse rivestite,

1X21 cpr A.I.C. n.037684014GESTODIOL 20 microgrammi/75 microgrammi compresse rivestite,

3X21 cpr A.I.C. n.037684026
GESTODIOL 20 microgrammi/75 microgrammi compresse rivestite,
6X21 cpr A.I.C. n.037684038
GESTODIOL 30 microgrammi/75 microgrammi compresse rivestite,
1X21 cpr A.I.C. n.037684040
GESTODIOL 30 microgrammi/75 microgrammi compresse rivestite,
3X21 cpr A.I.C. n.037684053
GESTODIOL 30 microgrammi/75 microgrammi compresse rivestite,
6X21 cpr A.I.C. n.037684065

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE.
2 ottobre 2007

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO. Gennaio 2015

Agenzia Italiana del Farmaco