

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Alcmena 0,015mg / 0,060 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

24 compresse gialle rivestite con film:

ogni compressa contiene 0,060 mg di gestodene e 0,015 mg di etinilestradiolo.

Eccipiente con effetto noto:

contiene 39,9 mg di lattosio

4 compresse placebo bianche (inattive):

la compressa non contiene principi attivi.

Eccipiente con effetto noto:

contiene 59,5 mg di lattosio

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

La compressa attiva rivestita con film è una compressa rotonda, gialla con facce convesse.

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

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Contraccezione orale.

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

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Come usare Alcmena

Le compresse devono essere assunte quotidianamente circa alla stessa ora, se necessario con un po' d'acqua, nell'ordine indicato sulla confezione. L'assunzione delle compresse è continua. Prendere una compressa al giorno per 28 giorni consecutivi. Iniziare la confezione successiva il giorno dopo l'assunzione dell'ultima compressa della confezione precedente. Il sanguinamento da sospensione inizia in genere dopo 2-3 giorni dall'inizio dell'assunzione delle compresse placebo (ultima fila) e potrebbe non essere terminato prima dell'inizio della confezione successiva.

Come iniziare Alcmena

- Nessun uso precedente di contraccettivi ormonali (nel mese precedente)

L'assunzione delle compresse deve iniziare il primo giorno del ciclo naturale della donna (cioè il primo giorno della mestruazione).

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

La donna deve cominciare Alcmena preferibilmente il giorno dopo l'ultima compressa attiva (l'ultima compressa contenente i principi attivi) del suo precedente contraccettivo orale combinato, ma al più tardi il giorno successivo al consueto intervallo senza compresse o con compresse inattive del precedente contraccettivo orale combinato. Nel caso si passi da un anello vaginale o da un cerotto transdermico, la donna deve iniziare ad assumere Alcmena preferibilmente il giorno della rimozione, o al più tardi quando sarebbe stata prevista l'applicazione successiva.

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

La donna può iniziare ad assumere il preparato in qualsiasi momento se utilizza la pillola a base di solo progestinico (se cambia da un impianto o da un IUS: dal giorno della sua rimozione; da un prodotto per uso iniettabile: dal momento in cui è prevista l'iniezione successiva), tuttavia in tutti questi casi la donna deve adottare un metodo contraccettivo supplementare di barriera per i primi 7 giorni di assunzione della compressa.

- Dopo un aborto nel primo trimestre di gravidanza

Può iniziare ad assumere le compresse immediatamente. In tal caso non è necessario alcun metodo contraccettivo supplementare.

- Dopo un parto o dopo un aborto nel secondo trimestre di gravidanza

Iniziare ad assumere le compresse fra il 21° e il 28° giorno dopo un parto o un aborto nel secondo trimestre di gravidanza. In caso di inizio successivo, la donna deve adottare un metodo contraccettivo supplementare di barriera per i primi 7 giorni. Tuttavia, se la donna ha avuto rapporti sessuali, è necessario escludere una gravidanza prima di iniziare ad usare il contraccettivo orale combinato oppure si dovrà attendere la mestruazione successiva.

Per le donne che allattano al seno vedere paragrafo 4.6.

Nel caso di mancata assunzione di una compressa

L'assunzione delle compresse placebo dell'ultima fila (quinta) del blister non è obbligatoria. Tuttavia, dovrebbero essere eliminate per evitare un prolungamento non intenzionale dei giorni di placebo. I seguenti suggerimenti si riferiscono solo alla **dimenticanza delle compresse attive**:

Se il ritardo nell'assunzione di una compressa è **inferiore a 12 ore**, la protezione contraccettiva viene mantenuta. La donna deve assumere la compressa appena se ne ricorda e quindi assumere le compresse successive secondo lo schema previsto.

Se il ritardo nell'assunzione di una compressa è **superiore a 12 ore**, la protezione contraccettiva può essere ridotta. Nel caso di dimenticanza di una compressa valgono le due regole seguenti:

1. l'assunzione delle compresse non deve essere mai interrotta per più di 4 giorni
2. sono necessari 7 giorni di assunzione ininterrotta delle compresse per ottenere un'adeguata soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio.

Di conseguenza, nella pratica quotidiana si consiglia:

- 1a settimana

La donna deve assumere la compressa dimenticata appena si accorge della dimenticanza, anche se ciò significa assumere due compresse contemporaneamente. Quindi deve continuare ad assumere le compresse secondo lo schema previsto. Inoltre per i successivi 7 giorni è necessario adottare un metodo contraccettivo di barriera, ad es. un profilattico. Se nei 7 giorni precedenti vi sono stati rapporti sessuali, è necessario accertare che non sia in atto una gravidanza. Quanto maggiore è il numero delle

compresse dimenticate e quanto più tale dimenticanza è vicina alla fase placebo, tanto più elevato sarà il rischio di gravidanza.

- 2a settimana

La donna deve assumere la compressa dimenticata appena si accorge della dimenticanza, anche se ciò significa assumere due compresse contemporaneamente. Quindi deve continuare ad assumere le compresse secondo lo schema previsto. Se le compresse sono state assunte in modo corretto nei 7 giorni precedenti alla prima compressa dimenticata, non è necessario adottare altri metodi contraccettivi supplementari. Tuttavia, se si è dimenticato di assumere più compresse, è necessario adottare metodi contraccettivi supplementari nei 7 giorni seguenti.

- 3a settimana

Il rischio di una ridotta sicurezza è maggiore, a causa dell'avvicinarsi dei giorni delle compresse placebo. Tuttavia, modificando lo schema di assunzione delle compresse, si può impedire la riduzione della protezione contraccettiva. Quindi, seguendo una delle seguenti due possibilità, non è necessario adottare misure contraccettive supplementari, a condizione che nei 7 giorni precedenti la prima dimenticanza siano state assunte correttamente tutte le compresse. In caso contrario, è necessario seguire la prima delle due opzioni ed adottare anche misure contraccettive supplementari nei 7 giorni seguenti.

1. La donna deve assumere la compressa dimenticata appena si accorge della dimenticanza, anche se ciò significa assumere due compresse contemporaneamente. Quindi, continua ad assumere le compresse regolarmente come previsto fino a che le compresse attive sono finite. Le 4 compresse placebo dell'ultima fila devono essere scartate. Il blister successivo deve essere iniziato immediatamente. È probabile che non si verifichi la mestruazione da sospensione fino al termine della parte di compresse attive della seconda confezione, ma la donna può presentare spotting o sanguinamento da rottura durante i giorni di assunzione delle compresse.
2. Alla donna si può anche consigliare di interrompere l'assunzione delle compresse attive della confezione in uso. In tal caso dovrà assumere dall'ultima fila le compresse placebo per fino a 4 giorni, inclusi i giorni che si è dimenticata le compresse, e successivamente continuare con la confezione successiva.

Se la donna ha dimenticato di prendere alcune compresse e successivamente non presenta il normale sanguinamento durante i giorni di placebo, deve essere considerata la possibilità di una gravidanza.

Avvertenze in caso di disturbi gastro-intestinali

Nel caso di disturbi gastro-intestinali gravi (per esempio vomito o diarrea), l'assorbimento può risultare compromesso e deve essere adottata una misura contraccettiva supplementare. Nel caso di vomito entro 3-4 ore dall'assunzione di una compressa attiva è necessario assumere una nuova

compressa (sostitutiva) al più presto possibile. Se possibile, la nuova compressa deve essere assunta entro le 12 ore dalla consueta ora di assunzione. Se sono trascorse più di 12 ore, si applicano le stesse istruzioni relative all'omissione di alcune compresse, come illustrato nel paragrafo 4.2. "Nel caso di mancata assunzione di una compressa". Se la donna non desidera modificare il suo normale programma di assunzione delle compresse, dovrà prelevare la(e) compressa(e) necessaria(e) da un'altra confezione.

Come spostare una mestruazione da sospensione

Per ritardare una mestruazione, la donna deve continuare con un'altra confezione di Alcmena senza prendere le compresse placebo dalla confezione attuale. Il ritardo può essere esteso secondo la volontà della donna fino alla fine delle compresse attive della seconda confezione. Durante tale assunzione prolungata, la donna può presentare sanguinamenti da rottura o spotting. La regolare assunzione di Alcmena viene poi ripresa dopo la fase di compresse placebo.

Per spostare la mestruazione ad un altro giorno della settimana rispetto al giorno previsto in base allo schema della donna, si può abbreviare l'intervallo dei giorni di placebo per i giorni desiderati. Quanto più breve sarà l'intervallo, tanto maggiore sarà il rischio che non si presenti la mestruazione, ma si verificheranno sanguinamenti da rottura e spotting durante l'assunzione della confezione successiva (come se volesse ritardare la mestruazione).

4.3. Controindicazioni

I contraccettivi ormonali combinati (COC) non devono essere usati nelle seguenti condizioni. Qualora durante l'impiego del contraccettivo orale combinato compaia per la prima volta una qualunque di queste condizioni, l'assunzione del medicinale deve essere immediatamente interrotta:

- Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Presenza o rischio di tromboembolia venosa (TEV)
- Tromboembolia venosa - TEV in corso (con assunzione di anticoagulanti) o pregressa (ad es. trombosi venosa profonda [TVP] o embolia polmonare [EP])
- Predisposizione ereditaria o acquisita nota alla tromboembolia venosa, come resistenza alla proteina C attivata (incluso fattore V di Leiden), carenza di antitrombina III, carenza di proteina C, carenza di proteina S
- Intervento chirurgico maggiore con immobilizzazione prolungata (vedere paragrafo 4.4)
- Rischio elevato di tromboembolia venosa dovuto alla presenza di più fattori di rischio (vedere paragrafo 4.4)
- Presenza o rischio di tromboembolia arteriosa (TEA)

- Tromboembolia arteriosa – tromboembolia arteriosa in corso o pregressa (ad es. infarto miocardico) o condizioni prodromiche (ad es. angina pectoris)
- Malattia cerebrovascolare – ictus in corso o pregresso o condizioni prodromiche (ad es. attacco ischemico transitorio (*transient ischaemic attack*, TIA))
- Predisposizione ereditaria o acquisita nota alla tromboembolia arteriosa, come iperomocisteinemia e anticorpi antifosfolipidi (anticorpi anticardiolipina, lupus anticoagulante)
- Precedenti di emicrania con sintomi neurologici focali
- Rischio elevato di tromboembolia arteriosa dovuto alla presenza di più fattori di rischio (vedere paragrafo 4.4) o alla presenza di un fattore di rischio grave come:
 - diabete mellito con sintomi vascolari
 - ipertensione grave
 - dislipoproteinemia grave
- Forme maligne ormono-dipendenti accertate o sospette (es. degli organi genitali o della mammella)
- Gravi patologie epatiche in atto o pregresse, fino al ritorno alla normalità dei valori della funzionalità epatica
- Tumori del fegato (benigni o maligni) in atto o pregressi
- Sanguinamento vaginale non diagnosticato
- Pancreatite o anamnesi di pancreatite se associata a dislipoproteinemia grave

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

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

1. 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 Alcmena 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 ad Alcmena, 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.

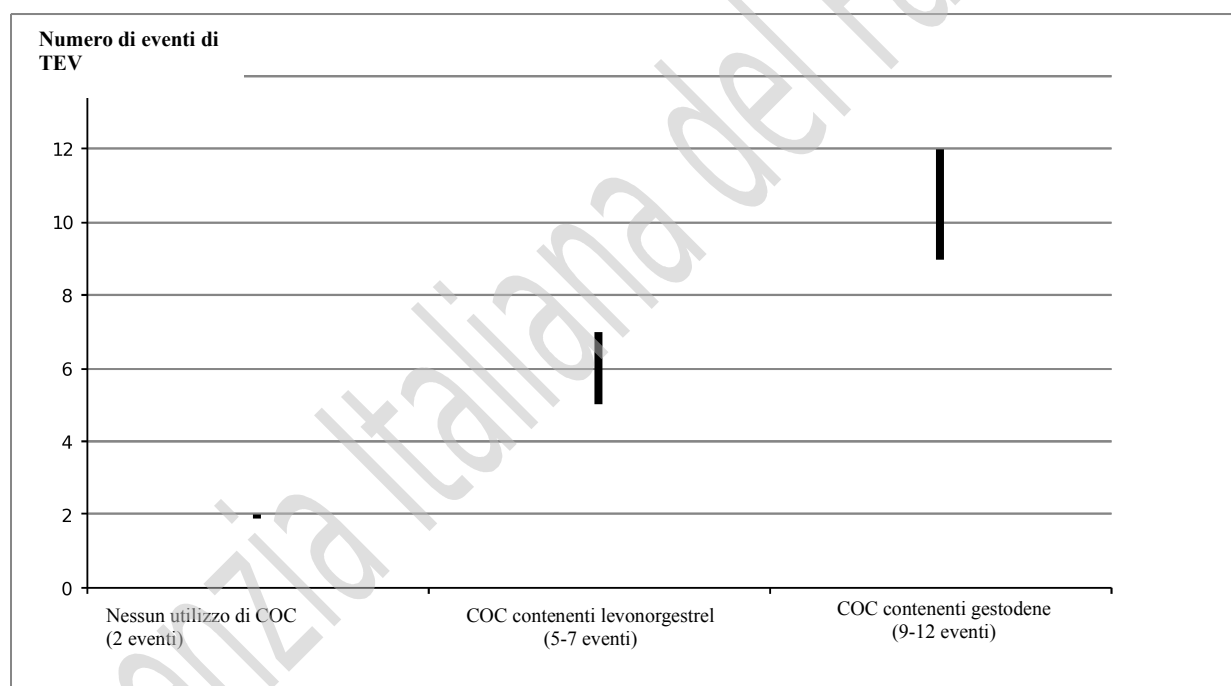
Circa 2 donne su 10.000 che non usano un COC e che non sono in gravidanza, svilupperanno una TEV in un periodo di un anno. In una singola donna, però, il rischio può essere molto superiore, a seconda dei suoi fattori di rischio sottostanti (vedere oltre).

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).

Alcmena 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 (inclusi viaggi aerei di durata > di 4 ore), 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 Alcmena non è stata interrotta 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 "Fertilità, 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). Almeno 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 sta 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 cervicale

In alcuni studi epidemiologici è stato segnalato un rischio maggiore di cancro cervicale nelle utilizzatrici a lungo termine dei contraccettivi orali combinati ma continua a non essere chiaro in che misura questo rilievo possa essere influenzato dagli effetti del comportamento sessuale e di altri fattori, ad es. il papilloma virus umano (HPV).

Cancro della mammella

Una meta-analisi di 54 studi epidemiologici ha riportato un lieve aumento del rischio (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 cancro alla mammella fra le utilizzatrici attuali e recenti di contraccettivi orali combinati è ridotto in rapporto al rischio globale di cancro della mammella.

Questi studi non forniscono prove sulla correlazione. L'aumento del rischio osservato può essere dovuto ad una diagnosi più 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 usano contraccettivi orali combinati tende ad essere meno avanzato dal punto di vista clinico rispetto alle forme tumorali diagnosticate fra le donne che non usano contraccettivi orali combinati.

Tumori epatici

Tumori epatici benigni e maligni sono stati segnalati nelle utilizzatrici di contraccettivi orali combinati. In casi isolati questi tumori hanno portato ad emorragie intra-addominali e a pericolo di vita. Un tumore epatico deve essere preso in considerazione come diagnosi differenziale in caso di

dolore intenso nella parte superiore dell'addome, in caso di epatomegalia oppure se ci sono segni di emorragia intra-addominale nelle donne che assumono contraccettivi orali combinati.

3. Altre condizioni

Le donne affette da ipertrigliceridemia, o anamnesi familiare della stessa, possono essere ad aumentato rischio di pancreatite se usano contraccettivi ormonali combinati.

Disturbi acuti o cronici della funzione epatica richiedono l'interruzione del trattamento con Alcmena finché i marker della funzionalità epatica non saranno tornati nella norma. Gli ormoni steroidei possono essere scarsamente metabolizzati nelle pazienti con disturbi della funzione epatica.

Malgrado siano stati segnalati piccoli innalzamenti della pressione arteriosa in molte donne che assumono contraccettivi ormonali combinati, gli innalzamenti clinicamente significativi sono rari. Se durante l'uso del contraccettivi orali combinati si sviluppa un'ipertensione clinica persistente, è necessario interrompere l'assunzione del preparato e trattare l'ipertensione. L'uso dei contraccettivi orali combinati può, eventualmente, essere ripreso una volta che sono stati raggiunti valori normotensivi con la terapia antipertensiva.

Sia durante la gravidanza sia durante l'assunzione di contraccettivi orali combinati è stata segnalata la comparsa o l'aggravamento delle condizioni di seguito elencate, ma le prove di una correlazione non sono definitive: ittero e/o prurito da colestasi; formazione di calcoli biliari; porfiria; lupus eritematoso sistemico; sindrome emolitico-uremica; corea di Sydenham; herpes gestazionale; perdita dell'udito da otosclerosi.

Nelle donne con angioedema ereditario, i prodotti contenenti estrogeni possono indurre o peggiorare i sintomi dell'angioedema.

I contraccettivi orali combinati possono avere effetti sull'insulino-resistenza periferica e sulla tolleranza al glucosio. Pertanto, le pazienti diabetiche devono essere tenute attentamente sotto controllo durante l'uso dei contraccettivi orali combinati.

Alcmena contiene lattosio. Le pazienti affette da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di Lapp lattasi o da malassorbimento di glucosio/galattosio che seguono una dieta senza lattosio devono tenere conto di questa quantità.

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

Può insorgere cloasma, specialmente nelle utilizzatrici con anamnesi di cloasma gravidico. Le donne con tendenza al cloasma devono evitare l'esposizione

al sole o alle radiazioni ultraviolette mentre usano contraccettivi orali combinati.

Ridotta efficacia

L'efficacia dei contraccettivi orali può ridursi nel caso di compresse dimenticate, gravi episodi di diarrea o vomito (vedere paragrafo 4.2) o di somministrazione contemporanea di altri medicinali (vedere paragrafo 4.5).

Ridotto controllo del ciclo

Con tutti i contraccettivi orali combinati possono verificarsi perdite ematiche irregolari (spotting o sanguinamenti da rottura), specialmente nei primi mesi. Quindi, la valutazione di eventuali perdite ematiche irregolari deve essere considerata dopo un periodo di adattamento di circa 3 cicli.

Se le perdite ematiche irregolari persistono, potrebbe essere necessario prendere in considerazione un contraccettivo orale combinato dal contenuto ormonale più alto. Se le perdite ematiche irregolari si manifestano dopo cicli precedentemente regolari, allora è necessario considerare cause non ormonali e sono consigliate adeguate misure diagnostiche per escludere forme maligne o una gravidanza.

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

Se Alcmena è stato assunto secondo le istruzioni, in caso di amenorrea, non vi è ragione per interrompere il trattamento o eseguire un test di gravidanza. Nel caso in cui Alcmena non sia stato assunto secondo le istruzioni, o se si verifica amenorrea dopo un lungo periodo di cicli regolari, è necessario accertare che non sia in atto una gravidanza.

Alcune donne possono riscontrare amenorrea post-trattamento (con una possibile mancanza di ovulazione) o oligomenorrea, specialmente se tale condizione era preesistente. Di solito tali condizioni si risolvono spontaneamente. Se il sintomo dovesse persistere, si devono condurre delle analisi per escludere la possibilità di disordini ipofisari prima di continuare con ulteriori trattamenti.

Esami/visite mediche

Prima di iniziare o riprendere l'uso di Alcmena 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 ad Alcmena 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 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 maggiore clearance degli ormoni sessuali possono comportare sanguinamento da rottura ed insuccesso della contraccezione. 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 prodotti medicinali. In generale la massima induzione enzimatica non è visibile prima di 2-3 settimane dall'inizio del trattamento ma l'effetto può persistere per almeno 4 settimane dopo l'interruzione della terapia.

Sono stati segnalati anche casi di insuccesso della contraccezione con antibiotici quali ampicillina e tetracicline. Il meccanismo di questo effetto non è stato chiarito.

Le donne sottoposte a terapia a breve termine con uno dei suddetti gruppi, o singoli medicinali, devono usare temporaneamente un metodo di barriera in aggiunta alle pillole contraccettive; questo significa durante il periodo in cui si assumono sia il medicinale che le pillole contraccettive, e per 7 giorni dopo l'interruzione del medicinale. Le donne che assumono rifampicina devono adottare un metodo contraccettivo di barriera in aggiunta al contraccettivo orale per il periodo della somministrazione della rifampicina e per 28 giorni dopo la fine del trattamento. Se l'assunzione di un altro medicinale concomitante si estende oltre il numero di compresse nella confezione di pillole contraccettive, la donna deve iniziare la confezione successiva senza osservare il normale periodo senza compresse.

Esiste un rischio di galattorrea dovuto a una maggiore sensibilità del tessuto mammario alla prolattina causata dalla flunarizina.

La troleandomicina può aumentare il rischio di colestasi intraepatica in caso di somministrazione concomitante con un contraccettivo orale combinato.

Per le donne in trattamento cronico con principi attivi che inducono gli enzimi epatici, si deve consigliare l'uso di altri metodi contraccettivi.

Le pazienti in trattamento con Alcmena non devono usare contemporaneamente prodotti/medicinali alternativi contenenti *Hypericum perforatum* (Erba di San Giovanni), perché può portare alla perdita

dell'effetto contraccettivo. Sono stati segnalati sanguinamento da sospensione e gravidanza indesiderata.

Hypericum perforatum (erba di San Giovanni) aumenta, per induzione enzimatica, la quantità di enzimi che metabolizzano i medicinali. L'effetto dell'induzione enzimatica può durare per almeno 1-2 settimane dopo la fine del trattamento con *Hypericum*.

Effetti dei contraccettivi orali combinati su altri farmaci: i contraccettivi orali possono influenzare il metabolismo di altri medicinali. Di conseguenza, le concentrazioni plasmatiche e tissutali possono aumentare (ad es. ciclosporina) o diminuire (lamotrigina).

Test di laboratorio

L'uso di steroidi ad azione contraccettiva può influenzare i risultati di alcuni esami di laboratorio, fra cui i parametri biochimici relativi alla funzionalità epatica, tiroidea, surrenalica e renale, i livelli plasmatici di proteine (trasportatrici), quali ad esempio la globulina legante i corticosteroidi e le frazioni lipidi/lipoproteine, i parametri del metabolismo dei carboidrati ed i parametri della coagulazione e della fibrinolisi. Generalmente, le variazioni rimangono entro i normali limiti di analisi.

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Alcmena non è indicato in gravidanza. Se si sviluppa una gravidanza durante il trattamento con Alcmena, il preparato deve essere sospeso immediatamente.

Ampi studi epidemiologici non hanno rivelato né un aumento del rischio di difetti congeniti nei bambini nati da donne che usavano contraccettivi orali combinati prima della gravidanza, né effetti teratogeni se i contraccettivi orali combinati venivano assunti inconsapevolmente durante la gravidanza.

Allattamento al seno

L'allattamento al seno può essere influenzato dagli steroidi contraccettivi, in quanto essi possono ridurre il volume ed alterare la composizione del latte materno. Ridotte quantità di steroidi ad azione contraccettiva e/o dei loro metaboliti possono essere escrete nel latte materno. Pertanto, l'uso degli steroidi contraccettivi deve essere sconsigliato nelle madri che allattano fino al completo svezzamento del bambino.

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

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

Alcmena non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8. Effetti indesiderati

I seguenti effetti indesiderati sono stati osservati durante il trattamento con contraccettivi orali estroprogestinici:

Nel corso degli studi clinici, è stata osservata amenorrea nel 15% delle pazienti (vedere paragrafo 4.4). Gli effetti indesiderati più frequentemente segnalati (> 10%) durante gli studi clinici di fase III e la sorveglianza post-commercializzazione in donne che usano il prodotto sono cefalea, inclusa emicrania, ed emorragia/spotting.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Nelle donne che usano COC è stato osservato un maggior rischio di eventi trombotici arteriosi e venosi, di eventi trombo embolici, tra cui infarto del miocardio, ictus, attacchi ischemici transitori, trombosi venosa ed embolia polmonare, tali rischi sono discussi più dettagliatamente nel paragrafo 4.4.

Altri effetti indesiderati sono stati riportati durante l'uso di contraccettivi orali contenenti estrogeni e gestodene:

Frequenza MedDRA	Comuni (\geq 1/100 a <1/10)	Non comuni (\geq 1/1.000 a <1/100)	Rari (\geq 1/10.000 a <1.000)	Molto rari (<1/10.000)
Classificazione per sistemi e organi				
Infezioni	Vaginite, compresa candidiasi vaginale			
Disturbi del sistema immunitario			Reazioni anafilattiche / anafilattoidi con rarissimi casi di orticaria, angioedema, gravi disturbi circolatori e respiratori	
Disturbi del	Ritenzione	Alterazioni	Intolleranza al	

Frequenza MedDRA	Comuni (\geq 1/100 a <1/10)	Non comuni (\geq 1/1.000 a <1/100)	Rari (\geq 1/10.000 a <1.000)	Molto rari (<1/10.000)
Classificazione per sistemi e organi				
metabolismo e della nutrizione	idrica	dell'appetito (aumento o riduzione)	glucosio	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo				Esacerbazione del lupus eritematoso sistemico
Disturbi psichiatrici	Alterazioni dell'umore compresa depressione, alterazioni della libido Nervosismo			
Patologie del sistema nervoso	Capogiri			Esacerbazione della corea
Patologie dell'occhio			Irritazione dovuta alle lenti a contatto	Neurite ottica, trombosi venosa retinica
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)				Adenoma epatico, carcinoma epatocellulare
Patologie gastrointestinali	Nausea, vomito, dolore addominale	Crampi addominali, gonfiore addominale		Pancreatite
Patologie epatobiliari			Icttero colestatico	Calcoli biliari, colestasi*
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Acne	eruzione cutanea, cloasma (melasma) con rischio di persistenza, irsutismo, alopecia	Eritema nodoso	Eritema multiforme

Frequenza MedDRA	Comuni (\geq 1/100 a <1/10)	Non comuni (\geq 1/1.000 a <1/100)	Rari (\geq 1/10.000 a <1.000)	Molto rari (<1/10.000)
Classificazione per sistemi e organi				
Patologie del sistema emolinfopoietico				Sindrome emolitico-uremica
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Dolore al seno, dolorabilità al tatto, secrezione mammaria, dismenorrea, cambiamenti delle secrezioni vaginali e delle mestruazioni, ectopia cervicale			
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Edema			
Patologie congenite, familiari e genetiche				Peggioramento della porfiria
Patologie vascolari		Iperensione,	Tromboembolia arteriosa Tromboembolia venosa	
Esami diagnostici	Alterazioni del peso (aumento o riduzione)	Alterazioni dei lipidi plasmatici, compresa ipertrigliceridemia		

* I contraccettivi orali contenenti estrogeni e gestodene possono peggiorare i calcoli biliari e la colestasi esistenti.

I seguenti eventi avversi seri sono stati riportati nelle donne che usano contraccettivi orali combinati, vedere paragrafi 4.3 e 4.4.

- Malattia del fegato (ad es. tumori epatici)

La frequenza di diagnosi di cancro della mammella è di pochissimo superiore tra le utilizzatrici di contraccettivi orali combinati. Dato che il tumore mammario è raro nelle donne di età inferiore ai 40 anni, l'aumento è ridotto rispetto al rischio generale di contrarre un tumore mammario. La correlazione con i contraccettivi orali combinati non è nota. Per ulteriori informazioni vedere paragrafi 4.3 e 4.4.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi sospetta reazione avversa tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>

4.9. Sovradosaggio

Non sono stati osservati effetti indesiderati gravi in seguito all'ingestione di alte dosi di contraccettivi estroprogestinici. Sulla base dell'esperienza generale con i contraccettivi orali estroprogestinici, i sintomi che possono verificarsi in questi casi sono: nausea, vomito e, nelle donne in giovane età, lievi perdite ematiche vaginali.

Non vi sono antidoti e il trattamento deve essere sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

PROGESTINICI ED ESTROGENI, COMBINAZIONE FISSA (sistema genitourinario e ormoni sessuali).

Codice ATC: **G03AA10**.

Associazione estroprogestinica monofasica.

Indice di Pearl complessivo: 0,24 (21.521 cicli)

L'effetto contraccettivo delle pillole anticoncezionali si basa sull'interazione di numerosi fattori, i più importanti dei quali sono l'inibizione dell'ovulazione e le modifiche nell'endometrio. Oltre alla protezione dalla gravidanza, i contraccettivi orali combinati hanno diverse proprietà positive che, accanto alle proprietà negative (vedere 4.4 e 4.8 Avvertenze, Effetti indesiderati), possono essere utili quando si deve scegliere un metodo contraccettivo. Il ciclo mestruale è più regolare e la mestruazione è spesso meno dolorosa, il sanguinamento più leggero. Quest'ultimo fattore può comportare una riduzione dell'insorgenza della carenza di ferro.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

ETINILESTRADIOLO

Assorbimento

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

Distribuzione

L'etinilestradiolo ha un volume apparente di distribuzione di 15 l/kg ed il legame alle proteine plasmatiche è di circa il 98%. L'etinilestradiolo induce la sintesi epatica delle globuline leganti gli ormoni sessuali (SHBG) e i corticosteroidi (CBG). Durante il trattamento con 15 µg di etinilestradiolo, le concentrazioni plasmatiche di SHBG aumentano da 86 a circa 200 nmol/l.

Biotrasformazione

L'etinilestradiolo viene metabolizzato completamente (clearance metabolica nel plasma circa 10 ml/min/kg). I metaboliti vengono eliminati nelle urine (40%) e nelle feci (60%).

Eliminazione

L'emivita di eliminazione dell'etinilestradiolo è di circa 15 ore. Solo una piccola parte dell'etinilestradiolo viene eliminata inalterata. I metaboliti dell'etinilestradiolo vengono eliminati secondo un rapporto urina/bile di 4:6.

Condizioni in Steady-State

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

GESTODENE

Assorbimento

Con il dosaggio orale, il gestodene viene assorbito rapidamente e completamente. La biodisponibilità assoluta è di circa il 100%. Dopo assunzione di una dose singola di 60 µg, concentrazioni plasmatiche al picco pari a 2 ng/ml sono raggiunte in circa 1 ora. Le concentrazioni plasmatiche sono fortemente dipendenti dalle concentrazioni di SHBG.

Distribuzione

Il volume apparente di distribuzione è di 1,4 l/kg dopo una singola dose da 60 µg. Il gestodene si lega per il 30% alle albumine plasmatiche e per il 50-70% alle SHBG.

Biotrasformazione

Il gestodene viene metabolizzato completamente. La clearance metabolica è di circa 0,8 ml/min/kg dopo una singola dose da 60 µg. I metaboliti inattivi vengono eliminati nelle urine (60%) e nelle feci (40%).

Eliminazione

L'emivita di eliminazione apparente è di circa 13 ore. L'emivita è prolungata a 20 ore quando il gestodene viene somministrato insieme ad etinilestradiolo.

Condizioni in Steady-State

Dopo la somministrazione ripetuta della combinazione gestodene/etinilestradiolo, le concentrazioni plasmatiche aumentano di un fattore compreso tra 2 e 4.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

L'etinilestradiolo e il gestodene non sono genotossici. Gli studi sulla cancerogenicità condotti con il solo etinilestradiolo o in combinazione con vari progestinici non indicano alcun particolare rischio di cancro per le donne, se utilizzati come indicato per la contraccezione. Va tuttavia notato che gli ormoni sessuali possono promuovere la crescita di certi tessuti e tumori ormonodipendenti.

Studi sulla tossicità riproduttiva sulla fertilità, lo sviluppo del feto o la capacità riproduttiva con il solo etinilestradiolo o in combinazione con progestinici non hanno evidenziato nessun effetto indesiderato per l'uomo, se utilizzati come consigliato.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Compresa gialla rivestita con film (attiva):

Nucleo della compressa:

Lattosio monoidrato, cellulosa microcristallina, magnesio stearato, polacrilin potassio

Rivestimento della compressa:

Aquapolish® giallo: idrossipropilmetilcellulosa, idrossipropilcellulosa, talco, olio di semi di cotone idrogenato, biossido di titanio (E 171), ferro ossido giallo (E 172)

Compresa bianca (placebo):

Starlac® (lattosio monoidrato, amido di mais), magnesio stearato.

6.2. Incompatibilità

Non pertinente.

6.3. Periodo di validità

3 anni.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione di conservazione.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

24 compresse gialle rivestite con film e 4 compresse bianche in blister (PVC/alluminio); la scatola comprende 1 confezione.

24 compresse gialle rivestite con film e 4 compresse bianche in blister (PVC/alluminio); la scatola comprende 3 confezioni.

24 compresse gialle rivestite con film e 4 compresse bianche in blister (PVC/alluminio); la scatola comprende 6 confezioni.

È 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

Farmitalia s.r.l.
Via Alcide De Gasperi 165/B
95127 Catania
Italia

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

AIC n. 040106015 "0,015 mg/0,060 mg compresse rivestite con film" 1 blister PVC/Al da 28 compresse

AIC n. 040106027 "0,015 mg/0,060 mg compresse rivestite con film" 3 blister PVC/Al da 28 compresse

AIC n. 040106039 "0,015 mg/0,060 mg compresse rivestite con film" 6 blister PVC/Al da 28 compresse

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Aprile 2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016

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