

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Antela 0,02mg/0,15mg compresse

Antela 0,03mg/0,15mg compresse

Etinilestradiolo/ Desogestrel

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene:

0,02 milligrammi di Etinilestradiolo (= 20 microgrammi).

0,15 milligrammi di Desogestrel (= 150 microgrammi).

Ogni compressa contiene:

0,03 milligrammi di Etinilestradiolo (= 30 microgrammi).

0,15 milligrammi di Desogestrel (= 150 microgrammi).

Eccipiente con effetti noti:

Contiene 68,55 mg di lattosio (come lattosio monoidrato).

Contiene 68,54 mg di lattosio (come lattosio monoidrato).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

Compresse bianche, rotonde, biconvesse.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Contraccezione orale.

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Come prendere Antela

Le compresse devono essere prese nell'ordine di successione indicato sulla confezione, ogni giorno, più o meno alla stessa ora. Viene presa una compressa ogni giorno per 21 giorni consecutivi. Ogni confezione successiva viene iniziata dopo un intervallo di 7 giorni senza compresse; durante questo intervallo senza compresse si verificherà un'emorragia da sospensione che assomiglia ad una mestruazione. Questa emorragia solitamente inizia il 2° o il 3° giorno dopo l'assunzione dell'ultima compressa e potrebbe non essere scomparsa prima di iniziare la confezione successiva.

Non è ancora stata determinata la sicurezza ed efficacia del desogestrel in adolescenti minori di 18 anni. Non è disponibile nessun dato.

Modalità di inizio del trattamento con Antela

Senza assunzione precedente di contraccettivi ormonali (entro l'ultimo mese)

L'assunzione delle compresse dovrebbe iniziare il giorno 1 del normale ciclo mestruale (cioè il primo giorno in cui la donna ha l'emorragia mestruale). L'inizio dell'assunzione delle compresse è anche consentito tra il secondo e il quinto giorno del ciclo ma, in tal caso, durante il primo ciclo si consiglia di usare un metodo barriera nei primi 7 giorni in cui si assume la compressa.

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

La donna deve iniziare a prendere Antela preferibilmente il giorno successivo all'ultima compressa attiva (l'ultima compressa contenente il principio attivo) del suo contraccettivo orale combinato precedente, e comunque al più tardi il giorno dopo l'usuale intervallo senza compresse o dopo l'ultima compressa di placebo del precedente contraccettivo orale combinato.

Nel caso in cui sia stato usato un anello vaginale o un cerotto transdermico, la donna deve iniziare ad usare Antela preferibilmente il giorno della rimozione, e comunque al più tardi nel giorno in cui avrebbe dovuto essere praticata l'applicazione successiva.

Passaggio da un contraccettivo a base di solo progestinico (pillole a base di solo progestinico, iniezione, impianto) o da un sistema intrauterino (spirale) a rilascio di progestinico

La donna può passare in qualsiasi momento dalle pillole a base di solo progestinico (in caso di impianto o spirale deve iniziare nello stesso giorno in cui l'impianto viene rimosso; in caso di un iniettabile nel giorno in cui dovrebbe essere praticata la successiva iniezione) ma deve essere avvertita di usare anche un metodo contraccettivo barriera aggiuntivo per i primi 7 giorni di assunzione delle compresse.

Dopo un aborto al primo trimestre

È possibile iniziare immediatamente senza bisogno di ulteriori misure contraccettive.

Dopo un parto o un aborto al secondo trimestre

Per donne che allattano – vedere il paragrafo 4.6.

La donna deve essere avvertita di iniziare la pillola tra il 21° e il 28° giorno successivo al parto o ad un aborto al secondo trimestre. La donna deve essere avvertita di utilizzare un metodo contraccettivo barriera di supporto nei primi sette giorni d'assunzione delle compresse se inizia la pillola successivamente. Tuttavia, se nel frattempo si fossero avuti rapporti sessuali, prima di iniziare l'assunzione della compressa, si deve escludere una gravidanza o si deve attendere la comparsa della prima mestruazione.

Assunzione irregolare

Se il ritardo nell'assunzione di una compressa è inferiore a 12 ore, la protezione contraccettiva non è ridotta. La donna deve prendere la compressa dimenticata non appena si ricorda di farlo e le compresse successive secondo il ritmo consueto.

Se il ritardo nell'assunzione di una compressa è superiore a 12 ore, la protezione contraccettiva può essere ridotta.

Tenere in considerazione le due regole base sottostanti in caso di assunzione irregolare delle compresse (compresse dimenticate):

1. l'assunzione continua delle compresse non deve essere interrotta per più di 7 giorni;
2. sono necessari 7 giorni di assunzione ininterrotta delle compresse per ottenere una soppressione sufficiente dell'asse ipotalamico-pituitario-ovarico.

Quindi, per la pratica quotidiana si potranno fornire i seguenti consigli.

Settimana 1

L'ultima compressa dimenticata deve essere presa non appena la donna si ricordi di farlo, anche se ciò comporta l'assunzione di due compresse contemporaneamente. Le compresse successive continueranno ad essere prese alla consueta ora del giorno. Inoltre, nei successivi sette giorni deve essere impiegato un metodo barriera di supporto, p.es. un profilattico. Se durante la settimana precedente si sono avuti rapporti sessuali, si deve prendere in considerazione la possibilità che si sia instaurata una gravidanza. Maggiore è il numero di compresse dimenticate e più ravvicinato è l'intervallo senza compresse, maggiore è il rischio di gravidanza.

Settimana 2

L'ultima compressa dimenticata deve essere presa non appena la donna si ricordi di farlo, anche se ciò comporta l'assunzione di due compresse contemporaneamente. Le compresse successive continueranno ad essere prese alla consueta ora del giorno. Non è necessario impiegare alcun metodo contraccettivo aggiuntivo, a condizione che, nei sette giorni precedenti la prima compressa dimenticata, le compresse siano state assunte correttamente; tuttavia, in caso contrario o se le compresse dimenticate sono più di una, si deve raccomandare l'impiego di un ulteriore metodo contraccettivo per 7 giorni.

Settimana 3

Considerata l'imminenza dell'intervallo senza compresse, il rischio di ridotta protezione contraccettiva è maggiore. Tuttavia, modificando lo schema di assunzione della pillola questo rischio può essere prevenuto. Adottando una delle due seguenti opzioni non vi è pertanto necessità di usare metodi contraccettivi aggiuntivi, purché nei 7 giorni precedenti la compressa dimenticata tutte le compresse siano state prese correttamente. In caso contrario si deve raccomandare di seguire la prima delle due opzioni e di usare precauzioni aggiuntive nei successivi 7 giorni.

1. L'ultima compressa dimenticata deve essere presa non appena la donna si ricordi di farlo, anche se ciò comporta l'assunzione di due compresse contemporaneamente. Le compresse successive continueranno ad essere prese alla consueta ora del giorno. La confezione successiva deve essere iniziata subito dopo aver terminato la precedente, cioè senza osservare l'intervallo senza compresse tra le due confezioni. In questo caso è improbabile

che si verifichi emorragia da sospensione prima della fine della seconda confezione; tuttavia, durante l'assunzione delle compresse, possono presentarsi spotting o emorragia da rottura.

2. Si può anche raccomandare di sospendere l'assunzione delle compresse della confezione in corso. Si deve allora osservare un intervallo senza compresse che duri fino a sette giorni, compresi quelli nei quali sono state dimenticate le compresse, e poi proseguire con una nuova confezione.

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

Raccomandazioni in caso di vomito o grave diarrea

Se entro 3-4 ore dall'assunzione della compressa si verifica vomito o grave diarrea, l'assorbimento della compressa può non essere completo. In questo caso si prendano in considerazione le raccomandazioni illustrate nel paragrafo 4.2. Se non si vuole modificare il consueto schema posologico, la donna deve prendere una o più compresse extra da una nuova confezione.

Come ritardare l'emorragia da sospensione

Per ritardare un ciclo, la donna dovrebbe iniziare un'altra confezione di Antela senza un intervallo senza compresse. Il prolungamento può essere portato avanti finché lo si desidera fino alla fine della seconda confezione. Durante il prolungamento, la donna potrebbe avere emorragia da rottura o spotting. L'assunzione regolare di Antela viene poi ripresa dopo il solito intervallo di 7 giorni senza compresse.

Per spostare il ciclo ad un giorno della settimana diverso da quello abituale, si può consigliare alla donna di abbreviare il successivo intervallo senza compresse di quanti giorni preferisce. Più breve è l'intervallo, più alto è il rischio che non abbia un'emorragia da sospensione e che avrà invece un'emorragia da rottura e spotting durante la confezione successiva (proprio come quando si ritarda un ciclo).

4.3 Controindicazioni

I contraccettivi ormonali combinati (COC) non devono essere usati nelle seguenti condizioni. Se una di queste condizioni dovesse comparire per la prima volta quando si assume uncontraccettivo orale combinato, l'uso del contraccettivo orale combinato deve essere sospeso immediatamente.

- 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 PCA (incluso il Fattore V di Leiden), carenza di antitrombina III, carenza di proteina C, carenza di proteina S
 - Intervento chirurgico maggiore con immobilizzazione prolungata (vedere paragrafo 4.4)
 - Rischio elevato di tromboembolia venosa dovuto alla presenza di più fattori di rischio (vedere paragrafo 4.4)
- Presenza o rischio di tromboembolia arteriosa (TEA)
 - Tromboembolia arteriosa - tromboembolia arteriosa in corso o pregressa (ad es. infarto miocardico) o condizioni prodromiche (ad es. angina pectoris)
 - Malattia cerebrovascolare - ictus in corso o pregresso o condizioni prodromiche (ad es. attacco ischemico transitorio (*transient ischaemic attack*, TIA))

- Predisposizione ereditaria o acquisita nota alla tromboembolia arteriosa, come iperomocisteinemia e anticorpi antifosfolipidi (anticorpi anticardiolipina, lupus anticoagulante)
- Precedenti di emicrania con sintomi neurologici focali
- Rischio elevato di tromboembolia arteriosa dovuto alla presenza di più fattori di rischio (vedere paragrafo 4.4) o alla presenza di un fattore di rischio grave come:
 - diabete mellito con sintomi vascolari
 - ipertensione grave
 - dislipoproteinemia grave
- Pancreatite in atto o pregressa se associata con ipertrigliceridemia grave.
- Malattia epatica grave in atto o pregressa finché i valori della funzionalità epatica non sono tornati alla normalità.
- Tumori epatici in atto o pregressi (benigni o maligni).
- Malattie maligne influenzate dagli steroidi sessuali accertate o sospette (ad es. agli organi genitali o alla mammella).
- Emorragia vaginale non diagnosticata.
-
- Ipersensibilità ai principi attivi o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

1. *Patologie circolatorie*

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

Rischio di tromboembolia venosa (TEV)

L'uso di un 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 Antela 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 Antela, il modo in cui i suoi attuali fattori di rischio influenzano tale rischio e il fatto che il rischio che sviluppi una TEV è massimo nel primo anno di utilizzo. Vi sono anche alcune evidenze che il rischio aumenti quando l'assunzione di un COC viene ripresa dopo una pausa di 4 o più settimane.**

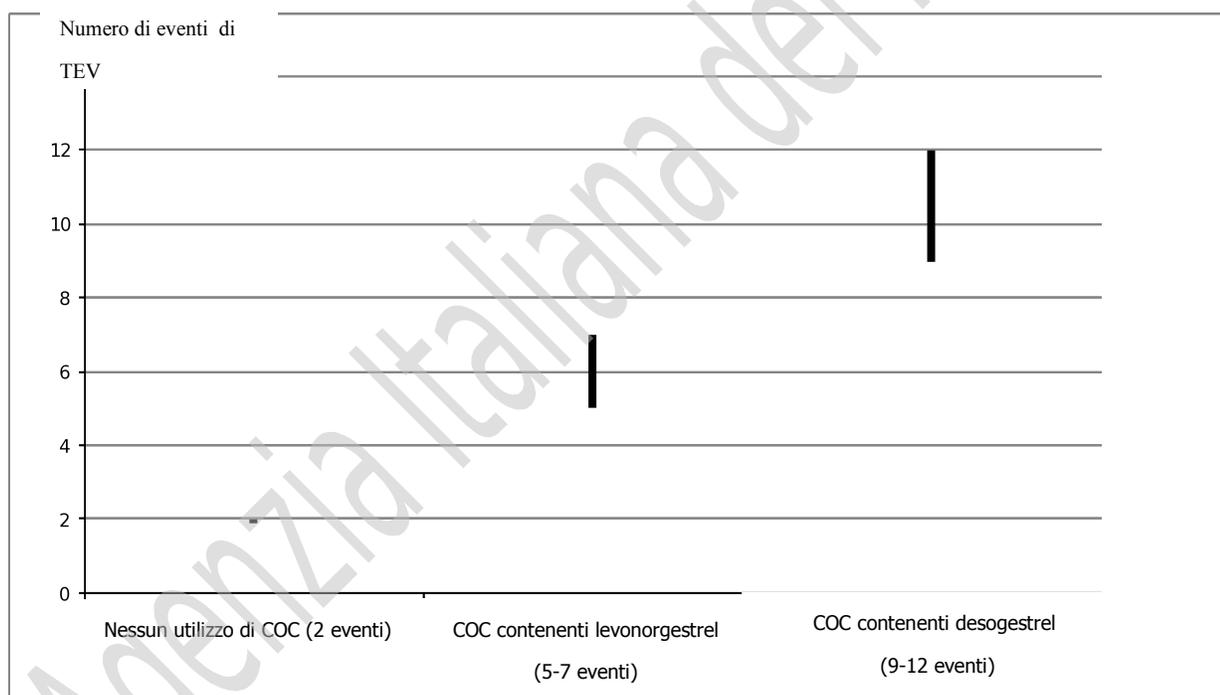
Circa 2 donne su 10.000 che non usano un COC e che non sono in gravidanza, svilupperanno una TEV in un periodo di un anno. In una singola donna, però, il rischio può essere molto superiore, a seconda dei suoi fattori di rischio sottostanti (vedere oltre).

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

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).

Antela 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 o 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 Antela 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	Cancro, lupus eritematoso sistemico,

associate a TEV	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; vedere anche il grafico sul rischio TEV).

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). Antela 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 operatore sanitario e informarlo che stanno assumendo un COC.

I sintomi di incidente cerebrovascolare possono includere:

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

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

I sintomi di infarto miocardico (IM) possono includere:

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

2. Tumori

In alcuni studi epidemiologici è stato riportato un aumento del rischio di cancro alla cervice uterina nelle donne in trattamento a lungo termine con contraccettivi orali combinati, ma non è ancora stato sufficientemente chiarito in quale misura questo risultato possa essere influenzato dagli effetti del comportamento sessuale e da altri fattori come il papilloma virus umano (HPV).

Una meta-analisi di 54 studi epidemiologici ha evidenziato che le donne che usano i contraccettivi orali combinati hanno un rischio relativo (RR = 1.24) leggermente maggiore di ricevere una diagnosi di carcinoma mammario. Questo rischio aumentato declina gradualmente nel corso dei 10 anni successivi all'interruzione

del trattamento con contraccettivi orali combinati. Poiché il carcinoma mammario è un evento raro nelle donne al di sotto dei 40 anni, l'aumento del numero di casi diagnosticati di cancro mammario nelle donne che assumono o hanno assunto un contraccettivo orale combinato è basso rispetto al rischio di carcinoma mammario che una donna corre durante tutta la sua vita. Questi studi non forniscono alcuna prova di questo rapporto causale. Il quadro osservato di un aumentato rischio può essere dovuto ad una più precoce diagnosi di carcinoma mammario nelle donne che assumono contraccettivi orali combinati, agli effetti biologici degli stessi contraccettivi orali combinati o ad una combinazione di entrambi i fattori. I casi diagnosticati di carcinoma mammario nelle utilizzatrici di contraccettivi orali combinati tende ad essere clinicamente meno avanzato rispetto a quelli diagnosticati nelle donne che non hanno mai usato un contraccettivo orale.

Nelle donne che assumono contraccettivi orali combinati sono stati riportati raramente tumori epatici benigni e, ancor più raramente, tumori epatici maligni. In casi isolati, questi tumori hanno provocato emorragia intraddominale che ha messo la paziente in pericolo di vita. Se una donna che assume un contraccettivo orale combinato dovesse presentare forte dolore nella parte alta dell'addome, ingrossamento epatico o segni indicativi di emorragia intraddominale, nel formulare la diagnosi deve essere presa in considerazione la possibilità che si tratti di un tumore epatico.

Le dimensioni dei fibromiomi dell'utero possono cambiare dopo la somministrazione di contraccettivi orali combinati.

3. Altre condizioni

Donne con ipertrigliceridemia o predisposizione ereditaria per questa condizione possono presentare un aumentato rischio di pancreatite qualora assumano contraccettivi orali combinati.

Benché in molte donne che assumono contraccettivi orali combinati sia stato riscontrato un lieve innalzamento della pressione sanguigna, un aumento clinicamente rilevante è evento raro. Solo in tali rari casi è giustificata un'immediata interruzione dell'uso di contraccettivi orali combinati. Non è stata stabilita una relazione sistematica tra impiego di contraccettivi orali combinati ed ipertensione. Tuttavia, se durante l'uso di un contraccettivo orale combinato in un quadro di ipertensione preesistente si osservano valori pressori costantemente elevati o un aumento significativo della pressione sanguigna che non rispondono adeguatamente al trattamento antipertensivo, il contraccettivo orale combinato

deve essere sospeso. Ove ritenuto appropriato, la pillola contraccettiva può essere ripresa se si ottengono valori normotensivi con una terapia antiipertensiva.

Sia durante la gravidanza che durante l'assunzione di contraccettivi orali combinati è stata riportata comparsa o aggravamento delle condizioni di seguito elencate; tuttavia non vi è prova conclusiva per quanto attiene la correlazione con l'uso di contraccettivi orali combinati: ittero e/o prurito da colestasi; formazione di calcoli biliari, porfiria, lupus eritematoso sistemico, sindrome uremico-emolitica, corea di Sydenham, herpes *gestationis*, perdita dell'udito causata da otosclerosi.

Disturbi acuti o cronici della funzionalità epatica possono richiedere la sospensione dei contraccettivi orali combinati finché i parametri della funzionalità epatica non si sono normalizzati. Un ittero colestatico ricorrente e/o prurito da colestasi verificatisi in precedenza durante la gravidanza o durante l'uso precedente di ormoni sessuali richiedono la sospensione dei contraccettivi orali combinati.

Benché i contraccettivi orali combinati possano influenzare la resistenza periferica all'insulina e la tolleranza al glucosio, non vi è prova della necessità di un aggiustamento del regime terapeutico nelle pazienti diabetiche che usano contraccettivi orali combinati. Tuttavia durante l'assunzione del contraccettivo orale combinato le pazienti diabetiche devono essere attentamente seguite.

Durante l'uso dei contraccettivi orali combinati sono stati osservati un peggioramento della depressione endogena, dell'epilessia, del morbo di Crohn e della colite ulcerosa.

Durante l'assunzione dei contraccettivi orali combinati può comparire occasionalmente cloasma, soprattutto nelle donne con precedente di cloasma gravidico; le pazienti con tendenza al cloasma debbono evitare l'esposizione al sole o alle radiazioni ultraviolette.

Antela contiene lattosio. Pazienti con problemi ereditari rari di intolleranza al galattosio, deficit della lattasi Lapp o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

Esame medico / visita medica

Prima di iniziare o di ricominciare l'assunzione di Antela, si deve raccogliere una completa anamnesi medica e familiare e si deve escludere una gravidanza in atto. Si deve inoltre misurare la pressione sanguigna ed effettuare un esame fisico,

secondo quanto indicato ai paragrafi 4.3 "Controindicazioni" e 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni di impiego". È importante attirare l'attenzione della donna sulle informazioni relative alla trombosi venosa o arteriosa, incluso il rischio associato ad Antela rispetto ad altri contraccettivi ormonali combinati (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 avvisata di leggere attentamente il foglio illustrativo e di seguire i consigli forniti. La frequenza ed il tipo di queste valutazioni debbono essere adattati individualmente alla paziente e basarsi sulle linee guida mediche consolidate.

Le donne debbono essere avvisate che i contraccettivi orali combinati non proteggono dall'infezione da HIV (AIDS) né da altre malattie sessualmente trasmesse.

Riduzione dell'efficacia

L'efficacia dei contraccettivi orali combinati può diminuire in caso si dimentichi di assumere compresse (paragrafo 4.2.), in caso di vomito o di diarrea grave (paragrafo 4.2.) o di assunzione contemporanea di altri medicinali (paragrafo 4.5.).

Ciclo irregolare

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

Se le emorragie irregolari persistono o si manifestano dopo cicli precedentemente regolari, si deve prendere in considerazione una eziologia non ormonale e, per escludere malignità o una gravidanza, debbono essere attuate misure diagnostiche adeguate, tra cui anche il curettage.

In alcune donne può non presentarsi emorragia da sospensione durante l'intervallo senza compresse. Se il contraccettivo orale combinato è stato assunto secondo le istruzioni descritte nel paragrafo 4.2 è improbabile che si sia instaurata una gravidanza. Tuttavia, se prima della mancata emorragia da sospensione il contraccettivo orale combinato non è stato assunto correttamente o se le emorragie da sospensione non verificatesi sono due, prima di continuare a prendere il contraccettivo orale combinato si deve escludere una gravidanza.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Influenza di altri medicinali su Antela

Le interazioni con farmaci che determinano un aumento della clearance degli ormoni sessuali può portare ad emorragia da rottura o ridurre l'efficacia contraccettiva. Ciò è stato determinato con le idantoine, i barbiturici, il primidone, la carbamazepina e la rifampicina; si sospettano anche l'oxcarbazepina, il topiramato, il felbamato, la griseofulvina e la nevirapina. Il meccanismo di questa interazione sembra basato sulle proprietà induttrici degli enzimi epatici di questi farmaci. La massima induzione enzimatica non è generalmente osservabile fino a 2-3 settimane dopo l'inizio del trattamento, ma può persistere per almeno 4 settimane dopo l'interruzione del trattamento.

Una diminuzione della protezione contraccettiva è stata anche riportata con antibiotici come l'ampicillina e le tetracicline.

Questo meccanismo di azione non è ancora stato spiegato.

Le donne in trattamento a breve termine (fino a una settimana) con alcuni dei gruppi di farmaci summenzionati o con uno solo di essi devono temporaneamente adottare, oltre al contraccettivo orale combinato, un metodo contraccettivo barriera, per tutta la durata di assunzione contemporanea del farmaco in questione e nei 7 giorni successivi alla sospensione della terapia.

Nel caso di trattamento con rifampicina, insieme al contraccettivo orale combinato, deve essere usato un metodo contraccettivo barriera per tutto il tempo di assunzione della rifampicina e nei 28 giorni successivi alla sospensione del farmaco.

Se l'assunzione del farmaco concomitante prosegue anche dopo la fine di una confezione di contraccettivo orale combinato, la successiva confezione dello stesso dovrà essere iniziata senza osservare il consueto intervallo senza compresse.

Sussiste un rischio di galattorrea dovuto ad un'aumentata sensibilità del tessuto mammario alla prolattina causata dalla flunarizina.

La troleandomicina può aumentare il rischio di colestasi intraepatica durante la co-somministrazione con contraccettivo orale combinato.

In caso di trattamento a lungo termine con induttori degli enzimi epatici, gli esperti raccomandano di aumentare la dose di steroidi contraccettivi. Se un dosaggio elevato di contraccettivo non è indicato o si rivela insufficiente o poco

sicuro, per esempio in caso di irregolarità del ciclo, si deve raccomandare l'impiego di un altro metodo contraccettivo.

Preparazioni a base di erba di San Giovanni o iperico (*Hypericum perforatum*) non dovrebbero essere somministrate contemporaneamente a questo medicinale, in quanto si potrebbe avere una perdita dell'efficacia anticoncezionale. Sono state riportate gravidanze indesiderate e emorragia da rottura, ciò a seguito dell'induzione degli enzimi responsabili del metabolismo dei farmaci da parte delle preparazioni a base di iperico. L'effetto di induzione può persistere per almeno 2 settimane dopo l'interruzione del trattamento con prodotti a base di iperico.

La somministrazione concomitante di ritonavir con un contraccettivo orale combinato fisso ha dato luogo ad una riduzione media dell'AUC dell'etinilestradiolo del 41%; vanno pertanto prese in considerazione dosi maggiori di contraccettivo orale combinato contenenti etinilestradiolo o metodi alternativi di contraccezione.

Influenza di Antela su altri medicinali

I contraccettivi orali possono influenzare il metabolismo di alcuni principi attivi. Di conseguenza, le concentrazioni plasmatiche e tissutali possono aumentare (es. ciclosporina) o diminuire (es. lamotrigina).

Esami di laboratorio

L'impiego di steroidi contraccettivi può influenzare i risultati di alcuni esami di laboratorio tra i quali 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 glucidico, della coagulazione e della fibrinolisi. Le variazioni rientrano, in genere, nel range dei valori normali di laboratorio.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Antela non è indicato durante la gravidanza.

In caso di gravidanza, il trattamento con Antela deve essere immediatamente interrotto.

Tuttavia, studi epidemiologici estesi non hanno mostrato né un aumento del rischio di difetti alla nascita in bambini nati con donne che avevano assunto contraccettivi orali combinati prima della gravidanza, né effetti teratogeni dovuti all'assunzione involontaria di contraccettivi orali combinati all'inizio della gravidanza.

Allattamento al seno

L'allattamento al seno può essere influenzato dai contraccettivi orali combinati poiché essi possono ridurre la quantità e cambiare la composizione del latte materno, quindi l'uso di contraccettivi orali combinati non è generalmente raccomandato finché la madre non ha svezzato il bambino completamente. Quantità ridotte di steroidi contraccettivi e/o dei loro metaboliti possono essere escreti nel latte durante l'uso di contraccettivi orali combinati. Queste quantità possono avere effetti negativi sul bambino.

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

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

Antela non altera la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Per gli effetti indesiderati gravi nelle donne che assumono i contraccettivi orali combinati vedere il paragrafo 4.4.

Descrizione di selezionate reazioni avverse

E' stato osservato un aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi e venosi, di eventi trombo embolici, inclusi infarto del miocardio, ictus, attacchi ischemici transitori, trombosi venosa ed embolia polmonare nelle donne in trattamento con COC, le reazioni avverse sono discusse più dettagliatamente nel paragrafo 4.4.

Frequenza MedDRA	Molto comune (≥ 1/10)	Comune (≥1/100, <1/10)	Non comune (≥1/1.000, <1/100)	Raro (≥1/10.000, <1/1.000)
Classificazione per sistemi e organi				
Infezioni ed infestazioni				Candidosi vaginale
Disturbi del sistema immunitario				Ipersensibilità
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			Ritenzione di fluidi	
Disturbi psichiatrici		Depressione Alterazione dell'umore	Diminuzione della libido	Aumento della libido
Patologie del sistema nervoso		Mal di testa Vertigini Nervosismo		
Patologie dell'occhio				Intolleranza delle lenti a contatto
Patologie dell'orecchio e del labirinto			Otosclerosi	
Patologie vascolari			Emicrania Ipertensione	Tromboembolia venosa. Tromboembolia arteriosa
Patologie gastrointestinali		Nausea	Vomito	
Patologie della cute e del tessuto		Acne	Eruzione cutanea Orticaria	Eritema nodoso Eritema

sottocutaneo				multiforme Prurito Alopecia
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Emorragia irregolare	Amenorrea Sensibilità mammaria Dolore al seno Metrorragia	Ipertrofia mammaria	Secrezione vaginale Secrezione mammaria
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Aumento di peso		

I seguenti effetti indesiderati gravi sono stati osservati in donne che assumono i contraccettivi orali combinati e sono discussi nel paragrafo 4.4:

- condizioni di tromboembolismo venoso;
- condizioni di tromboembolismo arterioso;
- ipertensione;
- tumori epatici;
- instaurarsi o deterioramento di condizioni per le quali non è stata stabilita un'associazione con i contraccettivi orali combinati: morbo di Crohn, colite ulcerosa, epilessia, emicrania, endometriosi, mioma uterino, porfiria, lupus eritematoso generalizzato, herpes gestazionale, corea di Sydenham, sindrome uremica emolitica, ittero colestatico;
- cloasma.

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 riportati effetti nocivi gravi dovuti a sovradosaggio. I sintomi che possono verificarsi in collegamento ad un sovradosaggio sono nausea, vomito e, nelle giovani donne, una lieve emorragia vaginale. Non vi sono antidoti ed un ulteriore eventuale trattamento deve essere sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: associazioni fisse estro-progestiniche, codice ATC: G03AA09

L'azione contraccettiva dei contraccettivi orali combinati si basa sull'interazione di diversi fattori, tra i quali il più importante è l'inibizione dell'ovulazione, e sui cambiamenti nella secrezione cervicale. Oltre alla protezione contro una gravidanza, i contraccettivi orali combinati hanno diverse proprietà positive che, accanto alle proprietà negative (vedere Avvertenze, Effetti indesiderati), possono essere utili nel decidere quale metodo per il controllo delle nascite usare. Il ciclo è più regolare e la mestruazione è spesso meno dolorosa e l'emorragia più scarsa. Quest'ultima può dare luogo ad una diminuzione della mancanza di ferro. Nel trial multicentrico più grande eseguito finora (n=23.258 cicli), l'Indice Pearl non corretto è stimato a 0,1 (intervallo di confidenza 95% 0,0-0,3). Inoltre, il 4,5% delle donne ha riportato assenza di emorragia da sospensione e il 9,2% il verificarsi di emorragia irregolare dopo 6 cicli di trattamento.

Antela è un contraccettivo orale combinato contenente etinilestradiolo e il progestinico desogestrel.

L'etinilestradiolo è un estrogeno di sintesi molto noto.

Il desogestrel è un progestinico di sintesi. Dopo la somministrazione orale ha una forte attività di inibizione dell'ovulazione.

Con l'uso di contraccettivi orali combinati a dosaggio più elevato (50 µg di etinilestradiolo), il rischio di cancro endometriale ed ovarico è ridotto. Se ciò si applichi anche a contraccettivi orali combinati con dosaggi inferiori resta ancora da confermare.

Popolazione pediatrica

Non è disponibile nessun dato clinico sulla sicurezza ed efficacia in adolescenti minori di 18 anni.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Desogestrel

Assorbimento

Il desogestrel viene rapidamente assorbito e convertito in 3-cheto-desogestrel dopo la somministrazione orale di Antela. I livelli di picco plasmatico vengono raggiunti dopo 1,5 ore. La biodisponibilità assoluta del 3-cheto-desogestrel è del 62-81 %.

Distribuzione

Il 3-cheto-desogestrel è legato per il 95,5-99% alle proteine plasmatiche, in particolare all'albumina e a SHBG. L'aumento di SHBG indotto dall'etinilestradiolo influenza sia la quantità di legami sia la distribuzione del 3-cheto-desogestrel nelle proteine plasmatiche. Come conseguenza, la concentrazione di 3-cheto-desogestrel aumenta lentamente durante il trattamento finché lo stato stazionario viene raggiunto entro 3-13 giorni.

Biotrasformazione

Il metabolismo di fase I del desogestrel comprende l'ossidrilazione catalizzata del citocromo P-450 e la successiva deidrogenazione al C3. Il metabolita attivo del 3-cheto-desogestrel viene ulteriormente ridotto, i prodotti di degradazione vengono coniugati a solfato e a glucuronidi. Studi animali indicano che la circolazione enteroepatica non ha rilevanza per l'attività gestagenica del desogestrel.

Eliminazione

Il 3-cheto-desogestrel viene eliminato con un'emivita di circa 31 ore (24-38 ore), la clearance plasmatica varia da 5,0 a 9,5 l/ora. Desogestrel e i suoi metaboliti vengono eliminati nell'urina e nelle feci, come steroidi liberi o coniugati. Il rapporto fra eliminazione nelle urine e nelle feci è di 1,5: 1.

Condizioni allo stato stazionario

Allo stato stazionario, il livello sierico di 3-cheto-desogestrel raddoppia o triplica.

Etinilestradiolo

Assorbimento

L'etinilestradiolo viene rapidamente assorbito e i livelli di picco plasmatico vengono raggiunti dopo 1,5 ore. Come conseguenza della coniugazione presistemica e del metabolismo di primo passaggio, la biodisponibilità assoluta è del 60%. Si prevede che l'area sotto la curva e il Cmax aumentino leggermente col passare del tempo.

Distribuzione

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

Biotrasformazione

L'etinilestradiolo subisce coniugazione presistemica sia nella mucosa dell'intestino tenue sia nel fegato. L'idrolisi dei coniugati diretti dell'etinilestradiolo, con l'aiuto della flora intestinale, dà luogo ad etinilestradiolo, il quale può essere riassorbito; si instaura pertanto una circolazione enteroepatica. Il percorso principale del metabolismo dell'etinilestradiolo è l'ossidrilazione mediata dal citocromo P-450, in cui i metaboliti principali sono 2-OH-EE e 2-metossi-EE.

2-OH-EE viene ulteriormente metabolizzato in metaboliti chimicamente reattivi.

Eliminazione

L'etinilestradiolo scompare dal plasma con un'emivita di circa 29 ore (26-33 ore), la clearance plasmatica varia da 10 a 30 l/ora. I coniugati dell'etinilestradiolo e i suoi metaboliti vengono escreti attraverso l'urina e le feci (rapporto 1:1).

Condizioni allo stato stazionario

Lo stato stazionario si ottiene dopo 3 o 4 giorni, quando il livello sierico del farmaco è di circa il 30-40% superiore a quello che si ottiene dopo la somministrazione di una dose singola.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli studi tossicologici non hanno rivelato altri effetti rispetto a quelli, che possono essere spiegati, basati sul profilo ormonale di Antela .

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Amido di patate
Acido stearico
All-rac-alfa-tocoferolo (E 307)
Lattosio monoidrato
Povidone

6.2 Incompatibilità

Non applicabile.

6.3 Periodo di validità

0,02 mg/0,15 mg compresse: 30 mesi
0,03 mg/0,15 mg compresse: 3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede precauzioni particolari per la conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister di PVC-alluminio da 21 compresse, blister disponibile in confezioni da 1x21, 3x21 e 6x21 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Farmitalia s.r.l.
Viale Alcide De Gasperi, 165/B
95127 Catania

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

AIC n. 040389013 "0,02 mg/0,15 mg compresse" 1x21 compresse in blister PVC/Al
AIC n. 040389025 "0,02 mg/0,15 mg compresse" 3x21 compresse in blister PVC/Al
AIC n. 040389037 "0,02 mg/0,15 mg compresse" 6x21 compresse in blister PVC/Al
AIC n. 040389049 "0,03 mg/0,15 mg compresse" 1x21 compresse in blister PVC/Al
AIC n. 040389052 "0,03 mg/0,15 mg compresse" 3x21 compresse in blister PVC/Al
AIC n. 040389064 "0,03 mg/0,15 mg compresse" 6x21 compresse in blister PVC/Al

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

25/05/2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO