

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Novadien 2 mg/0,03 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Compresses attive bianche rivestite con film: ogni compressa rivestita con film contiene 2,0 mg di Dienogest e 0,03 mg di Etinilestradiolo.

Compresses placebo verdi rivestite con film: le compresse non contengono principi attivi.

Eccipienti con effetti noti:

Ogni compressa attiva bianca rivestita con film contiene lattosio monoidrato (57,17 mg).

Ogni compressa placebo verde rivestita con film contiene lattosio monoidrato (55,20 mg).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compresses attive: compresse bianche, rotonde, rivestite con film.

Compresses placebo: compresse verdi, rotonde, rivestite con film.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Contracccezione orale.

Trattamento dell'acne moderata dopo fallimento di terapie topiche idonee o di trattamento antibiotico orale in donne che hanno scelto di usare un contraccettivo orale

La decisione di prescrivere Novadien deve prendere in considerazione i fattori di rischio attuali della singola donna, in particolare quelli relativi alle tromboembolie venose (TEV) e il confronto tra il rischio di TEV associato a Novadien e quello associato ad altri Contraccettivi Ormonali Combinati (COC) (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Come prendere Novadien

Le compresse devono essere assunte tutti i giorni alla stessa ora circa, se necessario con un poco di liquido, secondo l'ordine indicato sulla confezione del blister. Ogni compressa deve essere presa quotidianamente per 28 giorni consecutivi. Ogni successiva confezione verrà iniziata dopo l'ultima compressa del blister precedente. L'emorragia da interruzione inizia di solito al 2°-3° giorno

dopo l'inizio delle compresse verdi placebo e può non essere terminata prima che si inizi il blister successivo.

Il miglioramento dell'acne generalmente ha luogo dopo almeno tre mesi di trattamento e un ulteriore miglioramento è stato segnalato dopo sei mesi di trattamento. Le donne devono essere valutate 3-6 mesi dopo l'inizio del trattamento e poi periodicamente per stabilire la necessità di proseguire il trattamento.

Come iniziare l'assunzione di Novadien

In caso di nessun uso precedente di un contraccettivo ormonale (durante l'ultimo mese):

L'uso di Novadien deve iniziare il primo giorno del ciclo naturale della donna (cioè il primo giorno della sua mestruazione). Se assunto correttamente, la protezione contraccettiva si ottiene dal primo giorno di assunzione della compressa. Se l'assunzione della compressa viene iniziata tra il secondo e il quinto giorno, si deve usare un metodo di contraccezione aggiuntivo non ormonale (metodo barriera) durante i primi sette giorni di assunzione delle compresse.

In caso di passaggio da un altro metodo contraccettivo ormonale di associazione (contraccettivo orale di associazione, anello vaginale, cerotto trans-dermico)

La donna deve iniziare ad assumere Novadien preferibilmente il giorno dopo aver preso l'ultima compressa attiva (l'ultima compressa contenente i principi attivi) del suo contraccettivo orale di associazione precedente, ma al più tardi il giorno seguente l'usuale intervallo libero senza compresse o con placebo del suo precedente contraccettivo orale di associazione.

In caso di utilizzo di un anello vaginale o di un cerotto trans-dermico, la donna deve cominciare ad usare Novadien preferibilmente il giorno della rimozione, ma al più tardi quando sarebbe dovuta avvenire la successiva applicazione.

In caso di passaggio da un metodo contraccettivo basato unicamente sul progesterone (pillola contenente solo progesterone, iniezione, impianto o dispositivo intrauterino rilasciante progesterone (IUS)):

Se precedentemente si assumeva la mini-pillola, il cambiamento può essere effettuato in un qualsiasi giorno della settimana; il passaggio da un impianto o da uno IUS deve essere fatto nel giorno stesso della rimozione; il passaggio da un contraccettivo iniettabile deve essere fatto nel giorno in cui sarebbe stata eseguita la successiva iniezione. In tutti questi casi è necessario l'uso aggiuntivo di un metodo contraccettivo non ormonale (metodo barriera) per i primi 7 giorni di assunzione di Novadien.

Dopo un aborto avvenuto nel primo trimestre:

La donna può iniziare la terapia immediatamente; nel farlo, non è necessario che adotti misure anticoncezionali aggiuntive.

Dopo il parto o dopo un aborto avvenuto nel secondo trimestre:

Le donne devono essere avvisate di iniziare ad utilizzare Novadien in un periodo compreso fra 21 e 28 giorni dopo il parto o l'aborto avvenuto nel secondo trimestre. Qualora inizi più tardi, la donna deve essere avvisata di usare un metodo di barriera aggiuntivo per i primi 7 giorni. Comunque, se avesse già avuto rapporti sessuali, deve essere esclusa una gravidanza prima dell'effettivo inizio dell'uso del contraccettivo orale di associazione oppure la paziente deve attendere il suo primo ciclo mestruale.

Uso di Novadien in donne che allattano al seno:

Per l'allattamento vedere il paragrafo 4.6.

Gestione delle compresse dimenticate

Se il ritardo nell'assunzione di una qualsiasi compressa è **inferiore alle 12 ore**, la protezione anticoncezionale non viene ridotta. La paziente deve prendere la compressa non appena se ne ricorda e deve prendere le compresse successive alla solita ora.

Se il ritardo nell'assunzione di una qualsiasi compressa è **superiore alle 12 ore**, la protezione anticoncezionale può essere ridotta. La probabilità di una gravidanza aumenta quanto più la compressa dimenticata è vicina alle compresse verdi placebo.

La gestione delle compresse dimenticate può seguire le seguenti due regole fondamentali:

1. l'assunzione delle compresse non deve essere mai interrotta per più di 7 giorni;
2. un'assunzione ininterrotta delle compresse pari a 7 giorni è richiesta per ottenere una soppressione adeguata dell'asse ipotalamico-ipofisario-ovarico.

Di conseguenza, nella pratica giornaliera si può consigliare quanto segue:

Settimana 1

La paziente deve prendere l'ultima compressa dimenticata non appena se lo ricorda, anche se ciò comporterà l'assunzione contemporanea di due compresse. Continuerà poi a prendere le compresse alla solita ora. In aggiunta, deve usare un metodo di barriera come il profilattico per i seguenti 7 giorni. Se c'è stato un rapporto nei precedenti 7 giorni, deve essere presa in considerazione la possibilità di una gravidanza. Più numerose sono le compresse dimenticate e più sono vicine alle compresse verdi placebo, tanto maggiore è il rischio di gravidanza.

Settimana 2

La paziente deve prendere l'ultima compressa dimenticata non appena se lo ricorda, anche se ciò comporterà l'assunzione contemporanea di due compresse. Continuerà poi a prendere le compresse alla solita ora. A condizione che la paziente abbia assunto le sue compresse correttamente nei 7 giorni precedenti alla prima compressa dimenticata, non vi è alcuna necessità di utilizzare precauzioni anticoncezionali aggiuntive. Comunque, se fosse stata dimenticata più di una compressa, sarà necessario adottare delle precauzioni aggiuntive per 7 giorni.

Settimana 3

Il rischio di riduzione dell'affidabilità è considerevole a causa dell'imminente intervallo di 7 giorni senza compresse. Comunque, modificando il programma di assunzione delle compresse, si può ancora prevenire la riduzione della protezione anticoncezionale.

Aderendo ad una delle due opzioni seguenti, pertanto, non vi è alcun bisogno di ricorrere a precauzioni contraccettive aggiuntive, a condizione che nei 7 giorni precedenti la prima dimenticanza la paziente abbia preso correttamente tutte le compresse. Se così non fosse, deve seguire la prima di queste due opzioni e adottare anche ulteriori precauzioni per i successivi 7 giorni.

1. Se ci sono meno di 7 giorni fra la compressa dimenticata e l'ultima compressa dell'attuale blister, il blister successivo deve essere iniziato immediatamente. Invece di assumere le compresse verdi di placebo, si inizia ad assumere le compresse dal blister successivo. E' molto probabile che la paziente non abbia l'emorragia da interruzione fino alla fine del secondo blister; tuttavia si possono verificare metrorragia da interruzione e spotting.
2. In alternativa si può interrompere l'assunzione di compresse dall'attuale blister e si può anticipare l'assunzione delle compresse verdi di placebo. Dopo le compresse verdi di placebo fino a 7 giorni, compresi i giorni delle compresse dimenticate, l'assunzione delle compresse può continuare da un blister successivo.

Se la paziente dimentica le compresse e successivamente non accusa sanguinamento da interruzione durante l'assunzione delle compresse verdi di placebo, deve essere presa in considerazione la possibilità di una gravidanza.

Avvertenze in caso di disturbi gastro-intestinali

In caso di vomito o diarrea grave entro 3-4 ore dopo l'assunzione della compressa rivestita con film, l'assorbimento può non essere completo e devono essere adottate misure anticoncezionali aggiuntive.

In questi casi, una nuova compressa (sostituzione) deve essere presa il prima possibile. La nuova compressa deve essere presa se possibile entro 12 ore dal consueto momento dell'assunzione della compressa. Se sono trascorse più di 12 ore, risulta applicabile l'avvertenza riguardante le compresse dimenticate, così come descritta nel paragrafo 4.2 "Gestione delle compresse dimenticate". Se la donna non desidera cambiare il suo normale programma di assunzione delle compresse, deve prendere la/le compressa/e extra da un'altra confezione blister.

Come rimandare un sanguinamento da sospensione

Per ritardare l'emorragia da interruzione, la donna deve continuare a prendere direttamente le compresse dal blister successivo di Novadien; invece di assumere le compresse verdi di placebo, iniziare a prendere le compresse dal blister successivo. L'emorragia da interruzione può essere ritardata fino a quando lo desidera la donna, ma non oltre la fine del secondo blister. Durante questo periodo possono verificarsi metrorragia da interruzione o spotting. Dopo le successive compresse verdi di placebo, l'assunzione di Novadien può essere proseguita come di consueto.

Come spostare il ciclo

Se desidera spostare il ciclo ad un altro giorno della settimana, invece di quello cui è abituata con l'attuale assunzione della pillola, la donna può abbreviare (ma non allungare) il periodo di assunzione di compresse verdi placebo per il numero di giorni che desidera. Ad esempio, se il ciclo mensile inizia di solito di venerdì, e la donna desidera che inizi di martedì (ovvero tre giorni prima), deve iniziare il blister successivo di Novadien tre giorni prima. Più breve il periodo di assunzione di compresse verdi placebo, maggiore è la possibilità che non abbia il sanguinamento da sospensione e che possa avere sanguinamento da perdita di controllo o macchie di sangue durante il secondo blister.

4.3 Controindicazioni

I contraccettivi ormonali combinati (COC) non devono essere usati nelle seguenti condizioni. Qualora una di queste condizioni si manifesti per la prima volta durante l'utilizzo del contraccettivo orale di associazione, il prodotto deve essere immediatamente sospeso.

Novadien non deve essere utilizzato in uno qualsiasi dei seguenti casi:

- 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 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
 - Tabagismo (vedere paragrafo 4.4);
 - Grave patologia epatica in atto o in anamnesi fino a che i valori degli esami di funzionalità epatica non siano rientrati nella norma;
 - Tumori epatici (benigni o maligni) in atto o in anamnesi;
 - Neoplasie sostenute da steroidi sessuali accertate o sospette (es. degli organi genitali o del seno);
 - Perdite ematiche vaginali prive di diagnosi;
 - Pancreatite in atto o pregressa se associata ad ipertrigliceridemia grave;
 - Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Novadien è controindicato per un uso concomitante con prodotti medicinali che contengono ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir, medicinali contenenti glecaprevir/ pibrentasvir o sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Avvertenze

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

Umore depresso e depressione sono effetti indesiderati ben noti dell'uso di contraccettivi ormonali (vedere paragrafo 4.8). La depressione può essere seria ed è un noto fattore di rischio per comportamento suicidi e suicidio. Le donne dovrebbero essere consigliate di contattare il loro medico in caso di cambiamenti dell'umore e sintomi depressivi, anche poco dopo l'inizio del trattamento.

Disturbi di circolazione

Rischio di tromboembolia venosa (TEV)

L'uso di qualsiasi contraccettivo ormonale combinato (COC) determina un aumento del rischio di tromboembolia venosa (TEV) rispetto al non uso. **I prodotti che contengono levonorgestrel, norgestimato o noretisterone sono associati a un rischio inferiore di TEV. Altri prodotti come Novadien potrebbero avere un livello di rischio fino a 1,6 volte. La decisione di usare un prodotto diverso da quelli associati a un rischio di TEV più basso deve essere presa solo dopo aver discusso con la donna per assicurarsi che essa comprenda il rischio di TEV associato a Novadien, 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).

Gli studi epidemiologici su donne che usano contraccettivi orali combinati a basse dosi (<50 µg di etinilestradiolo) hanno evidenziato che un numero di donne compreso tra 6 e 12 su 10.000 svilupperanno una TEV in un anno.

Si stima che su 10.000 donne che usano una bassa dose di COC contenente levonorgestrel, circa 6¹ svilupperanno una TEV in un anno.

Si stima² che su 10.000 donne che usano COC contenenti dienogest ed etinilestradiolo circa 8-11 donne svilupperanno una TEV entro un anno.

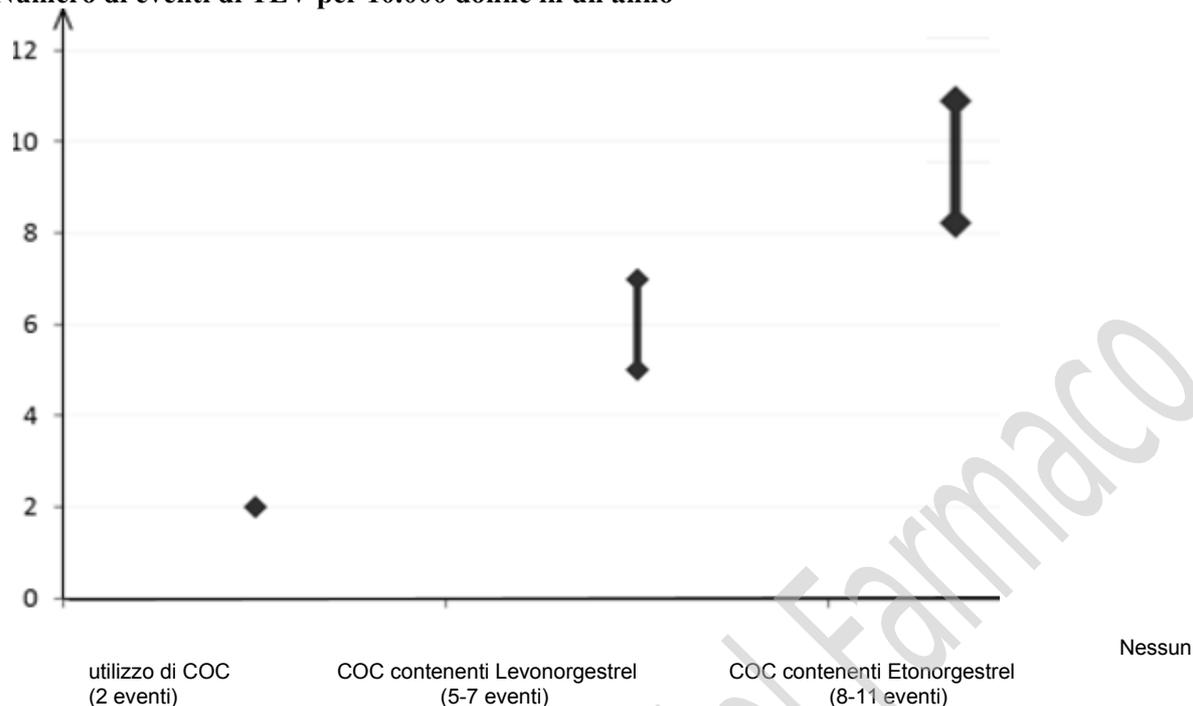
Il numero di TEV all'anno è inferiore al numero previsto in gravidanza o nel periodo post-parto.

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

----- 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.

² I dati di una meta-analisi stimano che il rischio di TEV nelle utilizzatrici di Novadien sia leggermente superiore rispetto alle utilizzatrici di COC contenenti levonorgestrel (rapporto di rischio di 1,57 con rischio compreso tra 1,07 e 2,30).

Numero di eventi di TEV per 10.000 donne in un anno



Molto raramente in donne che usano COC sono stati riportati casi di trombosi in altri vasi sanguigni, ad esempio vene e arterie epatiche, mesenteriche, renali o retiniche.

Fattori di rischio di TEV

Il rischio di complicanze tromboemboliche venose nelle donne che usano COC può aumentare sostanzialmente se sono presenti fattori di rischio aggiuntivi, specialmente se tali fattori di rischio sono più di uno (vedere la tabella).

Novadien è controindicato se una donna presenta diversi fattori di rischio che aumentano il suo rischio di trombosi venosa (vedere paragrafo 4.3). Se una donna presenta più di un fattore di rischio, è possibile che l'aumento del rischio sia maggiore della somma dei singoli fattori; in questo caso deve essere considerato il suo rischio totale di TEV. Se si ritiene che il rapporto rischi-benefici sia negativo, non si deve prescrivere un COC (vedere paragrafo 4.3).

Tabella: Fattori di rischio di TEV

| Fattore di rischio | Commento |
|--|---|
| Obesità (indice di massa corporea (IMC) superiore a 30 kg/m ²) | Il rischio aumenta considerevolmente all'aumentare dell'IMC. Particolarmente importante da considerare se sono presenti anche altri fattori di rischio. |
| Immobilizzazione prolungata, interventi chirurgici maggiori, interventi chirurgici di qualsiasi tipo a gambe e pelvi, interventi neurochirurgici o trauma maggiore | In queste situazioni è consigliabile interrompere l'uso del cerotto/della pillola/dell'anello (in caso di interventi elettivi almeno quattro settimane prima) e non riavviarlo fino a due settimane dopo la ripresa completa della mobilità. Per evitare gravidanze indesiderate si deve utilizzare un altro metodo contraccettivo. |

| | |
|--|---|
| 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 | Se Novadien non è stato interrotto prima, deve essere preso in considerazione un trattamento antitrombotico. |
| Anamnesi familiare positiva (tromboembolia venosa in un fratello o un genitore, specialmente in età relativamente giovane, cioè prima dei 50 anni) | Se si sospetta una predisposizione ereditaria, la donna deve essere inviata a uno specialista per un parere prima di decidere l'assunzione di qualsiasi COC. |
| Altre condizioni mediche associate a TEV | Cancro, lupus eritematoso sistemico, sindrome emolitica uremica, malattie intestinali infiammatorie croniche (malattia di Crohn o colite ulcerosa) e anemia falciforme. |
| Età avanzata | In particolare al di sopra dei 35 anni |

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

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

Sintomi di TEV (trombosi venosa profonda ed embolia polmonare)

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

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

- gonfiore unilaterale della gamba e/o del piede o lungo una vena della gamba;
- dolore o sensibilità alla gamba che può essere avvertito solo in piedi o camminando;
- maggiore sensazione di calore nella gamba colpita; pelle della gamba arrossata o con colorazione anomala.

I sintomi di embolia polmonare (EP) possono includere:

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

Alcuni di questi sintomi (come "mancanza di respiro" 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). Novadien 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, iperomocisteminemia, 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.

La presenza di un unico grave fattore di rischio o di fattori di rischio multipli rispettivamente per patologie venose o arteriose costituisce una controindicazione. Deve essere anche presa in considerazione la possibilità di attuare una terapia anticoagulante. Devono essere avvertite in modo specifico le utilizzatrici di contraccettivi orali di associazione perché prendano contatto con il medico nel caso di possibili sintomi di trombosi. Nel caso di una trombosi sospetta o accertata, l'uso del contraccettivo orale deve essere interrotto. Si deve iniziare un'adeguata alternativa anticoncezionale data la teratogenicità della terapia anticoagulante (cumarinici).

Tumori

In alcuni studi epidemiologici è stato segnalato un rischio maggiore di sviluppare una neoplasia del collo dell'utero da parte di chi utilizza da molto tempo i contraccettivi orali di associazione (> 5 anni), ma continua la controversia in merito a quanto questo dato possa essere riferito agli effetti confondenti del comportamento sessuale e ad altri fattori, quali il papilloma virus umano (HPV).

Una meta-analisi tratta da 54 studi epidemiologici ha segnalato che esiste un lieve incremento del rischio relativo (RR = 1,24) di subire una diagnosi di carcinoma mammario in donne che normalmente usano i contraccettivi orali di associazione. L'aumento del rischio scompare gradualmente durante il corso dei 10 anni successivi all'interruzione dell'uso del contraccettivo orale. Dato che il carcinoma del seno è un evento raro in donne al di sotto dei 40 anni di età, il sovra-numero delle diagnosi di carcinoma del seno nelle utilizzatrici di contraccettivi orali attuali ed in tempi recenti, è piccolo in relazione al rischio globale di sviluppare un carcinoma della mammella.

In rari casi, tumori epatici benigni, ed ancora più raramente, tumori epatici maligni sono stati osservati nelle donne che utilizzano i contraccettivi orali di associazione. In casi isolati, questi tumori hanno prodotto emorragie intra-addominali potenzialmente fatali. La presenza di un tumore epatico deve essere

presa in considerazione nell'ambito di una diagnosi differenziale quando, in donne che assumono un contraccettivo orale si manifestano forte dolore nei quadranti superiori dell'addome, ingrossamento del fegato o segni di emorragia intra-addominale.

Altre patologie

Donne affette da ipertrigliceridemia o per le quali questa risulti nell'anamnesi familiare, possono correre un rischio aumentato di pancreatite quando utilizzano i contraccettivi orali di associazione.

Benché in molte donne che assumono i contraccettivi orali di associazione siano stati segnalati modesti incrementi dei valori pressori, aumenti clinicamente significativi sono rari. Un'immediata sospensione nell'uso del contraccettivo orale è giustificata solo in questi rari casi. Se, durante l'uso di un contraccettivo orale in una donna precedentemente ipertesa, valori costanti di pressione arteriosa alta o un aumento significativo della pressione arteriosa non rispondono adeguatamente al trattamento anti-ipertensivo, il contraccettivo orale deve essere sospeso. Dove lo si consideri un comportamento corretto, l'uso del contraccettivo orale può essere ripreso se si possono ottenere valori pressori normali tramite la terapia anti-ipertensiva.

Si è notato che le seguenti condizioni possono manifestarsi o peggiorare sia per la gravidanza che per l'uso del contraccettivo orale, ma le evidenze di una associazione con l'utilizzo del contraccettivo orale non sono conclusive: ittero e/o prurito dovuto a colestasi; calcoli biliari; porfiria; lupus eritematoso sistemico; sindrome uremica emolitica; corea di Sydenham; herpes gravidico; perdita dell'udito legata all'otosclerosi.

Gli estrogeni esogeni possono indurre o esacerbare i sintomi dell'angioedema ereditario e acquisito.

I disturbi acuti o cronici della funzionalità epatica possono richiedere la sospensione dell'uso del contraccettivo orale di associazione finché gli indici della funzionalità epatica non ritornano entro i valori normali. Una recidiva di ittero colestatico e/o di prurito correlato a colestasi che è avvenuto in precedenza nel corso di una gravidanza o durante il precedente uso di steroidi sessuali richiede la sospensione del contraccettivo orale di associazione.

Sebbene i contraccettivi orali di associazione possano avere un effetto sulla resistenza periferica all'insulina e alla tolleranza al glucosio, non vi è evidenza della necessità di modificare il regime terapeutico nelle diabetiche che utilizzano contraccettivi orali di associazione. Tuttavia, le donne diabetiche devono essere tenute sotto attenta osservazione, particolarmente nelle prime fasi dell'uso di un contraccettivo orale di associazione.

È stato segnalato il peggioramento di depressione endogena, dell'epilessia, del morbo di Crohn e della colite ulcerosa durante l'uso di contraccettivi orali di associazione.

Può occasionalmente verificarsi cloasma, specialmente nelle donne con anamnesi di cloasma gravidico. Le donne con una tendenza al cloasma devono evitare l'esposizione al sole o ai raggi ultravioletti mentre fanno uso di contraccettivi orali di associazione.

Esame/Visita medica

Prima di iniziare o riprendere l'uso di Novadien si deve raccogliere una 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 delle avvertenze (vedere paragrafo 4.4). È importante attirare l'attenzione della donna sulle informazioni relative alla trombosi venosa o arteriosa, incluso il rischio associato a Novadien rispetto ad altri COC, i sintomi di TEV e TEA, i fattori di rischio noti e cosa fare in caso di sospetta trombosi. La donna deve anche essere informata della necessità di leggere attentamente il foglio illustrativo e di seguirne i consigli. La frequenza e il tipo di esami devono basarsi sulle linee guida stabilite e devono adattarsi alla singola donna.

Le donne devono essere informate che i contraccettivi ormonali non proteggono dalle infezioni da HIV (AIDS) e da altre malattie sessualmente trasmesse.

Riduzione dell'efficacia

L'efficacia dei contraccettivi può essere ridotta qualora, ad esempio, vengano dimenticate le compresse (vedere paragrafo 4.2), nel caso si verifichino disturbi gastrointestinali (vedere paragrafo 4.2) oppure durante una terapia concomitante (vedere paragrafo 4.5).

Riduzione del controllo del ciclo

Con tutti i contraccettivi orali di associazione, si possono verificare sanguinamenti irregolari (comparsa di macchie di sangue o sanguinamento da rottura), specie durante i primi mesi d'uso. Pertanto, la valutazione di sanguinamenti irregolari ha senso solo dopo un periodo di adattamento di circa tre cicli.

Se il sanguinamento irregolare persiste o si verifica dopo cicli precedenti regolari, allora bisogna prendere in considerazione cause non ormonali e sono indicate indagini diagnostiche adeguate per escludere un tumore maligno oppure una gravidanza. Tra di esse vi può essere anche il raschiamento.

In alcune donne il sanguinamento da sospensione può non avvenire durante l'intervallo senza compresse. Se il contraccettivo orale a base di una associazione è stato assunto secondo le indicazioni descritte nel paragrafo 4.2, è improbabile che la donna sia gravida. Tuttavia, se il contraccettivo orale non è stato assunto secondo queste indicazioni prima del primo sanguinamento da sospensione mancato oppure se quest'ultimo non si è verificato per due volte di seguito, bisogna escludere una gravidanza prima di continuare l'uso del contraccettivo orale di associazione.

Le interazioni con altri medicinali che aumentano la clearance degli steroidi sessuali possono causare sanguinamento da rottura e ridotta efficacia contraccettiva (vedere paragrafo 4.5).

Le specialità medicinali erboristiche contenenti l'Erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*) non devono essere assunte in concomitanza con Novadien, per via dell'effetto di riduzione dei livelli plasmatici e dell'efficacia clinica dell'associazione dienogest-etinilestradiolo (vedere paragrafo 4.5).

Questo medicinale contiene 57,17 mg di lattosio monoidrato per compressa. Le pazienti affette da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di Lapp lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Interazioni con altri medicinali

Le interazioni tra i contraccettivi orali ed altri medicinali possono determinare sanguinamento da rottura e/o fallimento del contraccettivo. Le seguenti interazioni sono state segnalate in letteratura.

I seguenti principi attivi possono ridurre la concentrazione sierica degli steroidi sessuali contenuti in Novadien:

- tutti i prodotti medicinali che aumentano la motilità gastrointestinale, ad es. metaclopramide;
- principi attivi che inducono gli enzimi microsomiali nel fegato, ad es. rifampicina, rifabutina, barbiturici, medicinali antiepilettici (come barbexalone, carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoina, primidone, topiramato e felbamato), griseofulvina, modafinil, Erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*); è stato riferito che sia gli inibitori della proteasi dell'HIV (ad es. ritonavir) che gli inibitori della transcriptasi inversa non nucleosidici (ad es. nevirapina) e le associazioni di entrambi possono influenzare il metabolismo epatico;
- alcuni antibiotici (ad es. ampicillina, tetraciclina) in alcune donne, possibilmente a causa della riduzione della circolazione enteroepatica degli estrogeni.

Donne in trattamento a breve termine (fino a 1 settimana) con una qualsiasi delle classi di medicinali sopraelencate oppure con i singoli principi attivi devono temporaneamente usare un metodo di barriera oltre al contraccettivo orale di associazione ovvero durante la somministrazione del medicinale concomitante e per 7 giorni dopo la sua sospensione.

Per le donne in trattamento con rifampicina, deve essere usato un metodo di barriera oltre al contraccettivo orale di associazione per tutta la durata della somministrazione della rifampicina e per i 28 giorni dopo la sua sospensione. Se la somministrazione del medicinale concomitante procede oltre la fine delle compresse nella confezione blister del contraccettivo orale di associazione, la confezione successiva del contraccettivo orale deve essere iniziata senza assumere le compresse verdi placebo.

Nelle donne in trattamento a lungo termine con principi attivi che inducono gli enzimi epatici, si raccomanda un altro metodo contraccettivo affidabile non ormonale.

I seguenti principi attivi possono aumentare la concentrazione sierica degli steroidi sessuali contenuti in Novadien:

- principi attivi che inibiscono la sulfazione dell'etinilestradiolo nella parete gastrointestinale, ad es. acido ascorbico o paracetamolo;
- atorvastatina (AUC di etinilestradiolo aumentato del 20%);
- principi attivi che inibiscono gli enzimi microsomiali nel fegato, quali imidazolici antifungini (ad es. fluconazolo), indinavir e troleandomicina.

In base agli studi di inibizione *in vitro*, dienogest non inibisce l'enzima del citocromo P450 entro la concentrazione applicata, pertanto non sono previste interazioni con questo medicinale.

I contraccettivi orali possono influenzare il metabolismo di altri principi attivi. Pertanto, è possibile che le concentrazioni plasmatiche e tissutali aumentino (per

es. ciclosporina, diazepam e alcune altre benzodiazepine, teofillina, glucocorticoidi) o diminuiscano (per es. lamotrigina, clorofibrato, paracetamolo, morfina, lorazepam e altre benzodiazepine).

Interazioni farmacodinamiche

Durante gli studi clinici con pazienti trattati per le infezioni da virus dell'epatite C (HCV) con medicinali contenenti ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir con o senza ribavirina, si sono verificati in maniera significativa aumenti delle transaminasi (ALT) superiori a 5 volte il limite superiore della norma (ULN) più frequentemente nelle donne che utilizzavano medicinali contenenti etinilestradiolo come i contraccettivi ormonali combinati (COC). Inoltre, anche nei pazienti trattati con glecaprevir/pibrentasvir o sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, sono stati osservati aumenti delle ALT in donne che usavano farmaci contenenti etinilestradiolo come i COC (vedere paragrafo 4.3).

Pertanto, chi usa Novadien deve passare ad un metodo alternativo di contraccezione (ad esempio, contraccezione solo con progestinici o metodi non ormonali) prima di iniziare la terapia con questi farmaci in associazione. Novadien può essere assunto nuovamente 2 settimane dopo il completamento del trattamento con questi farmaci in associazione.

Esami di laboratorio

L'uso di steroidi contraccettivi può influenzare i risultati di alcuni esami di laboratorio, tra cui i parametri biochimici del fegato, della tiroide e della funzione renale e surrenale, i livelli plasmatici di proteine (con funzioni di trasporto), quali la globulina a cui si legano i corticosteroidi e le frazioni lipidiche/lipoproteiche, i parametri del metabolismo dei carboidrati ed i parametri della coagulazione e della fibrinolisi. Le variazioni generalmente rimangono entro i valori normali di riferimento.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Novadien non è indicato durante la gravidanza.

Se si verifica una gravidanza durante l'uso di Novadien, il preparato deve essere sospeso immediatamente. Ampi studi epidemiologici non hanno evidenziato alcun aumento del rischio di difetti congeniti in bambini nati da donne che avevano fatto uso di un contraccettivo orale di associazione prima della gravidanza e neanche un effetto teratogeno quando il contraccettivo orale era stato assunto inavvertitamente durante la gravidanza. Questi studi non hanno incluso Novadien.

I dati disponibili sull'uso di Novadien durante la gravidanza sono troppo limitati per consentire qualsiasi conclusione sugli effetti negativi di Novadien sulla gravidanza e sulla salute del feto o del neonato. Ad oggi, non sono disponibili dati epidemiologici rilevanti.

Gli studi nell'animale hanno evidenziato effetti indesiderati durante la gravidanza e l'allattamento (vedere paragrafo 5.3). Gli effetti nell'uomo non sono noti; tuttavia, l'esperienza in generale con i contraccettivi orali di associazione durante la gravidanza non documenta che tali effetti indesiderati effettivamente si verificano nell'uomo.

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

Allattamento

L'allattamento può essere influenzato dai contraccettivi orali di associazione, dato che possono ridurre la quantità del latte materno ed alterarne la composizione. Piccole quantità di steroidi contraccettivi e/o i loro metaboliti possono essere escreti con il latte durante l'uso dei contraccettivi orali di associazione. Queste quantità possono avere un effetto sul bambino. Pertanto, Novadien non deve essere usato durante l'allattamento.

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

Novadien non altera la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Per gli effetti indesiderati gravi nelle utilizzatrici di contraccettivi orali di associazione, vedere paragrafo 4.4.

Le frequenze degli effetti indesiderati durante l'uso di 2 mg di dienogest e 0,03 mg di etinilestradiolo per la contraccezione orale e per il trattamento dell'acne moderatamente grave negli studi clinici (N=4.942) sono riassunti nella seguente tabella.

Le percentuali di frequenza degli effetti indesiderati sono basate sulle seguenti categorie:

Molto comune ($\geq 1/10$)

Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)

Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$)

Molto raro ($< 1/10.000$),

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

All'interno di ciascun gruppo di frequenza, gli effetti indesiderati vengono presentati in ordine decrescente di gravità.

| Classificazione per sistemi e organi | Comune | Non comune | Raro | Non nota |
|---|---------------|--|--|---|
| Infezioni ed infestazioni | | Vaginite/vulvovaginite candidosi vaginale o infezioni vulvovaginali da fungo | Salpingo-oorite, infezione delle vie urinarie, cistite, mastite, cervicite, infezioni da fungo, candidosi, herpes orale, influenza, bronchite, sinusite, infezioni delle vie aeree superiori, infezioni virali | |
| Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi) | | | Leiomioma uterino, lipoma della mammella | |
| Patologie del sistema emolinfopoietico | | | Anemia | |
| Disturbi del sistema immunitario | | | Ipersensibilità | Esacerbazione dei sintomi di angioedema ereditario e acquisito. |
| Patologie endocrine | | | Virilismo | |
| Disturbi del metabolismo e della nutrizione | | Aumento dell'appetito | Anoressia | |
| Disturbi psichiatrici | | Umore depresso | Depressione, disturbi mentali, insonnia, disturbi del sonno, aggressione | Modificazioni dell'umore, libido aumentata o diminuita |
| Patologie del sistema nervoso | Cefalea | Capogiro, emicrania | Ictus ischemico, disturbi cerebrovascolari, distonia | |
| Patologie dell'occhio | | | Occhi secchi, occhi irritati, oscillopsia, deterioramento della vista | Intolleranza alle lenti a contatto |
| Patologie dell'orecchio e del labirinto | | | Perdita dell'udito, tinnito, vertigini, deterioramento della capacità di sentire | |
| Patologie cardiache | | | Disturbi cardiovascolari, tachicardia ¹ | |
| Patologie vascolari | | Iperensione, ipotensione | Tromboembolia venosa, tromboembolia arteriosa, tromboflebite, embolia polmonare ipertensione diastolica, disregolazione ortostatica, vampate di calore, vene varicose, fastidio alle vene, dolore alle | |

- ¹ inclusa velocità cardiaca accelerata
² incluso dolore al quadrante addominale superiore e inferiore, fastidio/gonfiore addominale
³ incluso esantema maculare
⁴ incluso prurito generalizzato
⁵ inclusi fastidio mammario e dolorabilità mammaria
⁶ incluse menorragia, ipomenorrea, oligomenorrea e amenorrea
⁷ consistente in emorragia vaginale e metrorragia
⁸ incluso gonfiore della mammella/gonfiore
⁹ incluse astenia e indisposizione generale
¹⁰ inclusi aumento, riduzione e fluttuazione del peso

Descrizione di alcune reazioni avverse

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

I seguenti effetti indesiderati sono stati segnalati in donne che usavano contraccettivi orali combinati, che vengono anche discussi nel paragrafo 4.4:

- Ipertensione;
- Tumori epatici;
- Comparsa o peggioramento di condizioni per le quali l'associazione con i contraccettivi orali combinati non è stata conclusiva: morbo di Crohn, colite ulcerosa, porfria, lupus eritematoso sistemico, herpes gestazionale, corea di Sydenham, sindrome uremica emolitica, ittero colestatico;
- Cloasma.

La frequenza della diagnosi di carcinoma della mammella è lievemente aumentata tra le donne che fanno uso di contraccettivi orali. Dato che il carcinoma della mammella è raro al di sotto dei 40 anni di età, il numero in eccesso è piccolo rispetto al rischio globale di carcinoma della mammella.

Per ulteriori informazioni, vedere paragrafi 4.3 e 4.4.

Segnalazione delle sospette reazioni avverse

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

4.9 Sovradosaggio

La tossicità orale acuta del sovradosaggio con etinilestradiolo e dienogest è bassa. Con assunzioni multiple di Novadien la probabilità di sintomi tossici è bassa anche nei bambini.

I sintomi che possono probabilmente manifestarsi in questi casi sono: nausea, vomito e, in ragazze giovani, lieve sanguinamento vaginale. In generale non è necessario un trattamento specifico; se necessario il trattamento deve essere sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: progestinici ed estrogeni, associazioni fisse

Codice ATC: G03AA16

Tutti i metodi contraccettivi ormonali hanno una bassa percentuale di insuccesso, se assunti seguendo le istruzioni. La percentuale di insuccesso può crescere se sono vengono assunti seguendo le istruzioni (es. pillola dimenticata).

Negli studi clinici eseguiti con Novadien è stato calcolato il seguente indice di Pearl:

Indice di Pearl non aggiustato: 0.454 (sopra il 95% limite di confidenza 0.701)

Indice di Pearl aggiustato: 0.182 (sopra il 95% limite di confidenza 0.358).

Novadien è un COC contenente etinilestradiolo e dienogest come progestinico.

L'effetto contraccettivo di Novadien è basato sull'interazione di vari fattori; i più importanti dei quali sono considerati l'inibizione dell'ovulazione e l'alterazione dell'endometrio.

Dienogest è un derivato del noretisterone, con un'affinità 10-30 volte più bassa per il recettore progestinico *in vitro* rispetto ad altri progestinici sintetici. *In vivo* dienogest non ha effetti androgenici, mineralcorticoidi o glucocorticoidi significativi.

In monoterapia, dienogest inibisce l'ovulazione a una dose di 1 mg/die.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Etinilestradiolo (0,03 mg)

Assorbimento

L'etinilestradiolo viene assorbito rapidamente e completamente dopo l'ingestione. Dopo l'assunzione del prodotto, le concentrazioni plasmatiche al picco di 67 pg/ml sono raggiunte entro 1,5 - 4 ore dopo l'ingestione. L'etinilestradiolo subisce un metabolismo di primo passaggio esteso e viene estensivamente metabolizzato. La biodisponibilità assoluta è di circa il 44 %.

Distribuzione

L'etinilestradiolo è altamente, ma non specificamente legato all'albumina sierica (circa il 98%). L'etinilestradiolo induce un aumento delle concentrazioni sieriche della globulina legante gli ormoni sessuali (SHBG). Il volume apparente di distribuzione di etinilestradiolo è 2,8-8,6 l/kg.

Biotrasformazione

L'etinilestradiolo è soggetto a coniugazione nella mucosa enterica e nel fegato. La principale via metabolica è rappresentata dall'idrossilazione aromatica, ma il suo metabolismo produce anche un ampio spettro di metaboliti idrossilati e metilati, che si trovano in forma libera e in forma coniugata con glucuronidi e solfati. La clearance è di circa 2,3-7 ml/min/kg.

Eliminazione

I livelli plasmatici di etinilestradiolo diminuiscono in 2 fasi, con emivite di 1 e 10-20 ore. L'etinilestradiolo non viene escreto in forma immodificata in quantità significative. I metaboliti dell'etinilestradiolo vengono escreti con un rapporto urina/bile di 4:6. L'emivita dell'escrezione dei metaboliti è di circa un giorno.

Condizioni allo stato stazionario

Le condizioni allo stato stazionario vengono raggiunte durante la seconda metà del ciclo terapeutico ed i livelli sierici di etinilestradiolo si accumulano secondo un fattore di circa 2.

Dienogest

Assorbimento

Dienogest viene assorbito rapidamente e completamente dopo somministrazione orale. Le concentrazioni plasmatiche al picco di 51 ng/ml vengono raggiunte entro 2,5 ore. Quando viene somministrato con l'etinilestradiolo, la biodisponibilità assoluta è del 96%.

Distribuzione

Dienogest si lega alla albumina sierica e non si lega alla SHBG o alla globulina legante i corticosteroidi (CBG). La frazione di dienogest libero nel plasma è del 10%, mentre il 90% non si lega in maniera specifica all'albumina. Dienogest ha un volume apparente di distribuzione di 37-45 l/kg.

Biotrasformazione

Dienogest è metabolizzato principalmente tramite idrossilazione e alternativamente tramite glucuronizzazione. I suoi metaboliti sono inattivi e vengono rapidamente eliminati dal plasma; pertanto i metaboliti non possono essere rilevati in quantità significative nel plasma ad eccezione del dienogest immodificato. La clearance totale dopo somministrazione di una dose singola (Cl/F) è di 3,6 l/ore.

Eliminazione

L'emivita di dienogest è di circa 9 ore. La frazione di dienogest immodificato eliminato per via renale non è significativa. Dopo una dose orale di 0,1 mg/kg, l'eliminazione con le feci e le urine ha un tasso di escrezione di circa 3,2. Dopo somministrazione orale circa l'86% viene eliminato entro 6 giorni, il 42% del quale viene eliminato entro le 24 ore, principalmente dalle urine.

Condizioni allo stato stazionario

La farmacocinetica di dienogest non è influenzata dai livelli plasmatici di SHBG. I livelli sierici di dienogest vengono accumulati tramite un fattore di circa 1,5 e lo stato stazionario viene raggiunto entro 4 giorni.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli animali da laboratorio, gli effetti di dienogest ed etinilestradiolo sono stati limitati a quelli associati all'azione farmacologica riconosciuta.

Studi di tossicità sulla riproduzione hanno mostrato effetti tipici dei progestinici, quali aumento delle anomalie pre- e post-impianto, prolungamento del periodo gestazionale, aumento della mortalità perinatale nei cuccioli. La fertilità della prole veniva danneggiata dopo somministrazione di dosi elevate di dienogest durante l'ultima fase della gravidanza o l'allattamento.

Etinilestradiolo è il componente estrogeno della maggior parte dei contraccettivi orali di associazione. A dosi elevate ha effetti embriotossici e ha un'influenza negativa sullo sviluppo degli organi urogenitali.

Oltre ai fattori summenzionati, specifici per l'uso dei contraccettivi orali di associazione in generale, i risultati di studi convenzionali di tossicità non indicano particolari rischi di genotossicità e potenziale cancerogeno nell'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Compresse attive rivestite con film (bianche)

Nucleo della compressa:

Lattosio monoidrato

Amido di mais

Povidone

Amido di sodio glicolato

Magnesio stearato

Acqua purificata

Rivestimento:

Ipromellosa

Idrossipropilcellulosa

Talco

Olio di semi di cotone idrogenato

Titanio diossido (E171)

Compresse placebo rivestite con film (verdi):

Nucleo della compressa:

Lattosio monoidrato

Cellulosa microcristallina

Polacrilin sale di potassio

Magnesio stearato.

Rivestimento:

Idrossipropilmetilcellulosa

Idrossipropilcellulosa

Talco

Acido stearico

Titanio diossido (E171)

Ferro ossido giallo (E172)

Brilliant blu (E133)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.
Conservare a temperatura inferiore a 30°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC/PVDC/ Alluminio

Confezioni da 1 blister 21+7 compresse e da 3 blister 21+7 compresse.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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 (Italia)

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

1 blister da 21+7 compresse: AIC n. 041390030

3 blister da 21+7 compresse: AIC n. 041390042

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Aprile 2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Novadien 2 mg/0,03 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa rivestita con film contiene 2 mg di dienogest e 0,03 mg di etinilestradiolo.

Eccipiente:

Ogni compressa rivestita con film contiene 57,17 mg di lattosio monoidrato.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresa rivestita con film.

Aspetto: compresa rivestita di colore bianco, arrotondata, biconvessa.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Contraccezione orale.

Trattamento dell'acne moderata dopo fallimento di terapie topiche idonee o di trattamento antibiotico orale in donne che hanno scelto di usare un contraccettivo orale

La decisione di prescrivere Novadien deve prendere in considerazione i fattori di rischio attuali della singola donna, in particolare quelli relativi alle tromboembolie venose (TEV) e il confronto tra il rischio di TEV associato a Novadien e quello associato ad altri Contraccettivi Ormonali Combinati (COC) (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Come prendere Novadien

Le compresse devono essere assunte tutti i giorni alla stessa ora circa, se necessario con un poco di liquido, secondo l'ordine indicato sulla confezione del blister. Ogni compressa deve essere presa quotidianamente per 21 giorni consecutivi. Ogni successiva confezione verrà iniziata dopo un intervallo di 7 giorni senza compresse, durante il quale di solito si verifica il sanguinamento da sospensione. Questo inizia di solito durante il secondo o terzo giorno dopo l'ultima compressa ed è possibile che non sia cessato prima che venga iniziata la successiva confezione.

Il miglioramento dell'acne generalmente ha luogo dopo almeno tre mesi di trattamento e un ulteriore miglioramento è stato segnalato dopo sei mesi di trattamento. Le donne devono essere valutate 3-6 mesi dopo l'inizio del trattamento e poi periodicamente per stabilire la necessità di proseguire il trattamento.

Come iniziare l'assunzione di Novadien

In caso di nessun uso precedente di un contraccettivo ormonale (durante l'ultimo mese):

L'uso di Novadien deve iniziare il primo giorno del ciclo naturale della donna (cioè il primo giorno della sua mestruazione). Se assunto correttamente, la protezione contraccettiva si ottiene dal primo giorno di assunzione della compressa. Se l'assunzione della compressa viene iniziata tra il secondo e il quinto giorno, si deve usare un metodo di contraccezione aggiuntivo non ormonale (metodo barriera) durante i primi sette giorni di assunzione delle compresse.

In caso di passaggio da un altro metodo contraccettivo ormonale di associazione (contraccettivo orale di associazione, anello vaginale, cerotto trans-dermico)

La donna deve iniziare ad assumere Novadien preferibilmente il giorno dopo aver preso l'ultima compressa attiva (l'ultima compressa contenente i principi attivi) del suo contraccettivo orale di associazione precedente, ma al più tardi il giorno seguente l'usuale intervallo libero senza compresse o con placebo del suo precedente contraccettivo orale di associazione.

In caso di utilizzo di un anello vaginale o di un cerotto trans-dermico, la donna deve cominciare ad usare Novadien preferibilmente il giorno della rimozione, ma al più tardi quando sarebbe dovuta avvenire la successiva applicazione.

In caso di passaggio da un metodo contraccettivo basato unicamente sul progesterone (pillola contenente solo progesterone, iniezione, impianto o dispositivo intrauterino rilasciante progesterone (IUS)):

Se precedentemente si assumeva la mini-pillola, il cambiamento può essere effettuato in un qualsiasi giorno della settimana; il passaggio da un impianto o da un IUS deve essere fatto nel giorno stesso della rimozione; il passaggio da un contraccettivo iniettabile deve essere fatto nel giorno in cui sarebbe stata eseguita la successiva iniezione. In tutti questi casi è necessario l'uso aggiuntivo di un metodo contraccettivo non ormonale (metodo barriera) per i primi 7 giorni di assunzione di Novadien.

Dopo un aborto avvenuto nel primo trimestre:

La donna può iniziare la terapia immediatamente; nel farlo, non è necessario che adotti misure anticoncezionali aggiuntive.

Dopo il parto o dopo un aborto avvenuto nel secondo trimestre:

Le donne devono essere avvisate di iniziare ad utilizzare Novadien in un periodo compreso fra 21 e 28 giorni dopo il parto o l'aborto avvenuto nel secondo trimestre. Qualora inizi più tardi, la donna deve essere avvisata di usare un metodo di barriera aggiuntivo per i primi 7 giorni. Comunque, se avesse già avuto rapporti sessuali, deve essere esclusa una gravidanza prima dell'effettivo inizio dell'uso del contraccettivo orale di associazione oppure la paziente deve attendere il suo primo ciclo mestruale.

Uso di Novadien in donne che allattano al seno:

Per l'allattamento vedere il paragrafo 4.6.

Gestione delle compresse dimenticate

Se il ritardo nell'assunzione di una qualsiasi compressa è **inferiore alle 12 ore**, la protezione anticoncezionale non viene ridotta. La paziente deve prendere la compressa non appena se ne ricorda e deve prendere le compresse successive alla solita ora.

Se il ritardo nell'assunzione di una qualsiasi compressa è **superiore alle 12 ore**, la protezione anticoncezionale può essere ridotta. La gestione delle compresse dimenticate può seguire le seguenti due regole fondamentali:

3. l'assunzione delle compresse non deve essere mai interrotta per più di 7 giorni;
4. un'assunzione ininterrotta delle compresse pari a 7 giorni è richiesta per ottenere una soppressione adeguata dell'asse ipotalamico-ipofisario-ovarico.

Di conseguenza, nella pratica giornaliera si può consigliare quanto segue:

Settimana 1

La paziente deve prendere l'ultima compressa dimenticata non appena se lo ricorda, anche se ciò comporterà l'assunzione contemporanea di due compresse. Continuerà poi a prendere le compresse alla solita ora. In aggiunta, deve usare un metodo di barriera come il profilattico per i seguenti 7 giorni. Se c'è stato un rapporto nei precedenti 7 giorni, deve essere presa in considerazione la possibilità di una gravidanza. Più numerose sono le compresse dimenticate e più sono vicine all'intervallo senza compressa, tanto maggiore è il rischio di gravidanza.

Settimana 2

La paziente deve prendere l'ultima compressa dimenticata non appena se lo ricorda, anche se ciò comporterà l'assunzione contemporanea di due compresse. Continuerà poi a prendere le compresse alla solita ora. A condizione che la paziente abbia assunto le sue compresse correttamente nei 7 giorni precedenti alla prima compressa dimenticata, non vi è alcuna necessità di utilizzare precauzioni anticoncezionali aggiuntive. Comunque, se fosse stata dimenticata più di una compressa, sarà necessario adottare delle precauzioni aggiuntive per 7 giorni.

Settimana 3

Il rischio di riduzione dell'affidabilità è considerevole a causa dell'imminente intervallo di 7 giorni senza compresse. Comunque, modificando il programma di assunzione delle compresse, si può ancora prevenire la riduzione della protezione anticoncezionale.

Aderendo ad una delle due opzioni seguenti, pertanto, non vi è alcun bisogno di ricorrere a precauzioni contraccettive aggiuntive, a condizione che nei 7 giorni precedenti la prima dimenticanza la paziente abbia preso correttamente tutte le compresse. Se così non fosse, deve seguire la prima di queste due opzioni e adottare anche ulteriori precauzioni per i successivi 7 giorni.

1. La paziente deve prendere l'ultima compressa dimenticata non appena se lo ricorda, anche se ciò comporterà l'assunzione contemporanea di due compresse. Continuerà poi a prendere le compresse alla solita ora. La successiva confezione blister deve essere iniziata non appena termina quella in uso, ovvero senza intervallo tra le due confezioni. È improbabile che la paziente abbia una mestruazione da sospensione prima del completamento della seconda confezione, tuttavia può accusare la comparsa di qualche macchia di sangue (spotting) o di sanguinamento da rottura nei giorni di assunzione delle compresse.
2. La paziente può anche interrompere l'assunzione delle compresse dell'attuale confezione blister. Deve poi avere un intervallo senza compresse fino a 7 giorni, compresi i giorni in cui si è dimenticata delle compresse, e in seguito continuare con la successiva confezione blister.

Se la paziente dimentica le compresse e successivamente non accusa sanguinamento da sospensione durante il primo intervallo senza compresse, deve essere presa in considerazione la possibilità di una gravidanza.

Avvertenze in caso di disturbi gastro-intestinali

In caso di vomito o diarrea grave entro 3-4 ore dopo l'assunzione della compressa rivestita con film, l'assorbimento può non essere completo e devono essere adottate misure anticoncezionali aggiuntive.

In questi casi, una nuova compressa (sostituzione) deve essere presa il prima possibile. La nuova compressa deve essere presa se possibile entro 12 ore dal consueto momento dell'assunzione della compressa. Se sono trascorse più di 12 ore, risulta applicabile l'avvertenza riguardante le compresse dimenticate, così

come descritta nel paragrafo 4.2 “Gestione delle compresse dimenticate”. Se la donna non desidera cambiare il suo normale programma di assunzione delle compresse, deve prendere la/le compressa/e extra da un'altra confezione blister.

Come rimandare un sanguinamento da sospensione

Per ritardare una mestruazione la donna deve continuare con un'altra confezione blister di Novadien evitando l'intervallo senza compresse. La durata del ritardo può venire protratta a piacere fino all'utilizzazione completa delle compresse della seconda confezione. Nel corso della durata del ritardo la donna può accusare sanguinamento da rottura o la comparsa di spotting. La regolare assunzione di Novadien verrà poi ripresa dopo il consueto intervallo di 7 giorni senza compresse.

Per spostare le mestruazioni ad un altro giorno della settimana diverso da quello a cui la donna è abituata secondo il suo attuale programma, le si può consigliare di accorciare l'intervallo senza compresse di quanti giorni desidera. Più breve è l'intervallo, più alta è la probabilità che non abbia un sanguinamento da sospensione ma che invece accusi sanguinamento da rottura e la comparsa di spotting durante la confezione successiva (proprio come quando si ritarda una mestruazione).

4.3 Controindicazioni

I contraccettivi ormonali combinati (COC) non devono essere usati nelle seguenti condizioni. Qualora una di queste condizioni si manifesti per la prima volta durante l'utilizzo del contraccettivo orale di associazione, il prodotto deve essere immediatamente sospeso.

Novadien non deve essere utilizzato in uno qualsiasi dei seguenti casi:

- 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 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 anticardiopina, 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
 - Tabagismo (vedere paragrafo 4.4);
 - Grave patologia epatica in atto o in anamnesi fino a che i valori degli esami di funzionalità epatica non siano rientrati nella norma;
 - Tumori epatici (benigni o maligni) in atto o in anamnesi;
 - Neoplasie sostenute da steroidi sessuali accertate o sospette (es. degli organi genitali o del seno);
 - Perdite ematiche vaginali prive di diagnosi;
 - Pancreatite in atto o pregressa se associata ad ipertrigliceridemia grave;
 - Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Novadien è controindicato per un uso concomitante con prodotti medicinali che contengono ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir, medicinali contenenti glecaprevir/pibrentasvir o sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Avvertenze

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

Umore depresso e depressione sono effetti indesiderati ben noti dell'uso di contraccettivi ormonali (vedere paragrafo 4.8). La depressione può essere seria ed è un noto fattore di rischio per comportamento suicidi e suicidio. Le donne dovrebbero essere consigliate di contattare il loro medico in caso di cambiamenti dell'umore e sintomi depressivi, anche poco dopo l'inizio del trattamento.

Disturbi di circolazione

Rischio di tromboembolia venosa (TEV)

L'uso di qualsiasi contraccettivo ormonale combinato (COC) determina un aumento del rischio di tromboembolia venosa (TEV) rispetto al non uso. **I prodotti che contengono levonorgestrel, norgestimato o noretisterone sono associati a un rischio inferiore di TEV. Altri prodotti come Novadien potrebbero avere un livello di rischio fino a 1,6 volte. La decisione di usare un prodotto diverso da quelli associati a un rischio di TEV più basso deve essere presa solo dopo aver discusso con la donna per assicurarsi che essa comprenda il rischio di TEV associato a Novadien, 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).

Gli studi epidemiologici su donne che usano contraccettivi orali combinati a basse dosi (<50 µg di etinilestradiolo) hanno evidenziato che un numero di donne compreso tra 6 e 12 su 10.000 svilupperanno una TEV in un anno.

Si stima che su 10.000 donne che usano una bassa dose di COC contenente levonorgestrel, circa 6¹ svilupperanno una TEV in un anno.

Si stima² che su 10.000 donne che usano COC contenenti dienogest ed etinilestradiolo circa 8-11 donne svilupperanno una TEV entro un anno.

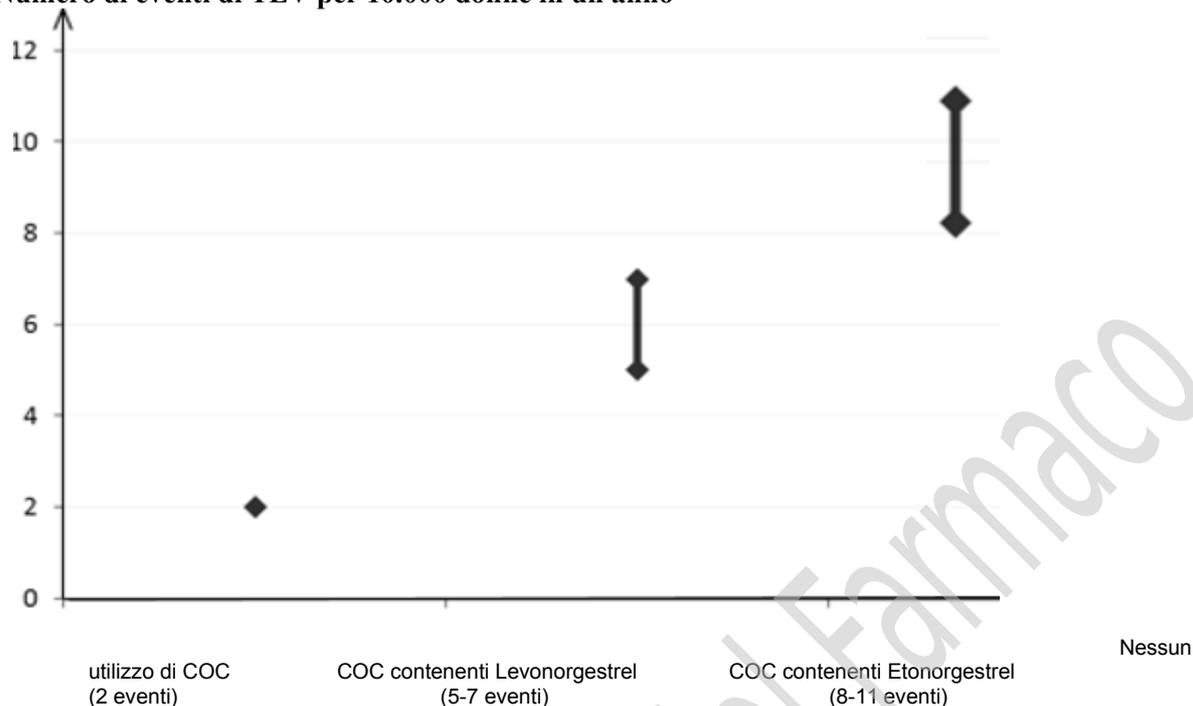
Il numero di TEV all'anno è inferiore al numero previsto in gravidanza o nel periodo post-parto.

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

----- 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.

² I dati di una meta-analisi stimano che il rischio di TEV nelle utilizzatrici di Novadien sia leggermente superiore rispetto alle utilizzatrici di COC contenenti levonorgestrel (rapporto di rischio di 1,57 con rischio compreso tra 1,07 e 2,30).

Numero di eventi di TEV per 10.000 donne in un anno



Molto raramente in donne che usano COC sono stati riportati casi di trombosi in altri vasi sanguigni, ad esempio vene e arterie epatiche, mesenteriche, renali o retiniche.

Fattori di rischio di TEV

Il rischio di complicanze tromboemboliche venose nelle donne che usano COC può aumentare sostanzialmente se sono presenti fattori di rischio aggiuntivi, specialmente se tali fattori di rischio sono più di uno (vedere la tabella).

Novadien è controindicato se una donna presenta diversi fattori di rischio che aumentano il suo rischio di trombosi venosa (vedere paragrafo 4.3). Se una donna presenta più di un fattore di rischio, è possibile che l'aumento del rischio sia maggiore della somma dei singoli fattori; in questo caso deve essere considerato il suo rischio totale di TEV. Se si ritiene che il rapporto rischi-benefici sia negativo, non si deve prescrivere un COC (vedere paragrafo 4.3).

Tabella: Fattori di rischio di TEV

| Fattore di rischio | Commento |
|--|---|
| Obesità (indice di massa corporea (IMC) superiore a 30 kg/m ²) | Il rischio aumenta considerevolmente all'aumentare dell'IMC. Particolarmente importante da considerare se sono presenti anche altri fattori di rischio. |
| Immobilizzazione prolungata, interventi chirurgici maggiori, interventi chirurgici di qualsiasi tipo a gambe e pelvi, interventi neurochirurgici o trauma maggiore | In queste situazioni è consigliabile interrompere l'uso del cerotto/della pillola/dell'anello (in caso di interventi elettivi almeno quattro settimane prima) e non riavviarlo fino a due settimane dopo la ripresa completa della mobilità. Per evitare gravidanze indesiderate si deve utilizzare un altro metodo contraccettivo. |

| | |
|--|---|
| 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 | Se Novadien non è stato interrotto prima, deve essere preso in considerazione un trattamento antitrombotico. |
| Anamnesi familiare positiva (tromboembolia venosa in un fratello o un genitore, specialmente in età relativamente giovane, cioè prima dei 50 anni) | Se si sospetta una predisposizione ereditaria, la donna deve essere inviata a uno specialista per un parere prima di decidere l'assunzione di qualsiasi COC. |
| Altre condizioni mediche associate a TEV | Cancro, lupus eritematoso sistemico, sindrome emolitica uremica, malattie intestinali infiammatorie croniche (malattia di Crohn o colite ulcerosa) e anemia falciforme. |
| Età avanzata | In particolare al di sopra dei 35 anni |

Non vi è accordo sul possibile ruolo delle vene varicose e della tromboflebite superficiale nell'esordio e nella progressione della trombosi venosa. Il maggior rischio di tromboembolia in gravidanza, in particolare nel periodo di 6 settimane del puerperio, deve essere preso in considerazione (per informazioni su "Gravidanza e allattamento" vedere paragrafo 4.6).

Sintomi di TEV (trombosi venosa profonda ed embolia polmonare)

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

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

- gonfiore unilaterale della gamba e/o del piede o lungo una vena della gamba;
- dolore o sensibilità alla gamba che può essere avvertito solo in piedi o camminando;
- maggiore sensazione di calore nella gamba colpita; pelle della gamba arrossata o con colorazione anomala.

I sintomi di embolia polmonare (EP) possono includere:

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

Alcuni di questi sintomi (come "mancanza di respiro" 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). Novadien 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, iperomocisteminemia, 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.

La presenza di un unico grave fattore di rischio o di fattori di rischio multipli rispettivamente per patologie venose o arteriose costituisce una controindicazione. Deve essere anche presa in considerazione la possibilità di attuare una terapia anticoagulante. Devono essere avvertite in modo specifico le utilizzatrici di contraccettivi orali di associazione perché prendano contatto con il medico nel caso di possibili sintomi di trombosi. Nel caso di una trombosi sospetta o accertata, l'uso del contraccettivo orale deve essere interrotto. Si deve iniziare un'adeguata alternativa anticoncezionale data la teratogenicità della terapia anticoagulante (cumarinici).

Tumori

In alcuni studi epidemiologici è stato segnalato un rischio maggiore di sviluppare una neoplasia del collo dell'utero da parte di chi utilizza da molto tempo i contraccettivi orali di associazione (> 5 anni), ma continua la controversia in merito a quanto questo dato possa essere riferito agli effetti confondenti del comportamento sessuale e ad altri fattori, quali il papilloma virus umano (HPV).

Una meta-analisi tratta da 54 studi epidemiologici ha segnalato che esiste un lieve incremento del rischio relativo (RR = 1,24) di subire una diagnosi di carcinoma mammario in donne che normalmente usano i contraccettivi orali di associazione. L'aumento del rischio scompare gradualmente durante il corso dei 10 anni successivi all'interruzione dell'uso del contraccettivo orale. Dato che il carcinoma del seno è un evento raro in donne al di sotto dei 40 anni di età, il sovra-numero delle diagnosi di carcinoma del seno nelle utilizzatrici di contraccettivi orali attuali ed in tempi recenti, è piccolo in relazione al rischio globale di sviluppare un carcinoma della mammella.

In rari casi, tumori epatici benigni, ed ancora più raramente, tumori epatici maligni sono stati osservati nelle donne che utilizzano i contraccettivi orali di associazione. In casi isolati, questi tumori hanno prodotto emorragie intra-addominali potenzialmente fatali. La presenza di un tumore epatico deve essere

presa in considerazione nell'ambito di una diagnosi differenziale quando, in donne che assumono un contraccettivo orale si manifestano forte dolore nei quadranti superiori dell'addome, ingrossamento del fegato o segni di emorragia intra-addominale.

Altre patologie

Donne affette da ipertrigliceridemia o per le quali questa risulti nell'anamnesi familiare, possono correre un rischio aumentato di pancreatite quando utilizzano i contraccettivi orali di associazione.

Benché in molte donne che assumono i contraccettivi orali di associazione siano stati segnalati modesti incrementi dei valori pressori, aumenti clinicamente significativi sono rari. Un'immediata sospensione nell'uso del contraccettivo orale è giustificata solo in questi rari casi. Se, durante l'uso di un contraccettivo orale in una donna precedentemente ipertesa, valori costanti di pressione arteriosa alta o un aumento significativo della pressione arteriosa non rispondono adeguatamente al trattamento anti-ipertensivo, il contraccettivo orale deve essere sospeso. Dove lo si consideri un comportamento corretto, l'uso del contraccettivo orale può essere ripreso se si possono ottenere valori pressori normali tramite la terapia anti-ipertensiva.

Si è notato che le seguenti condizioni possono manifestarsi o peggiorare sia per la gravidanza che per l'uso del contraccettivo orale, ma le evidenze di una associazione con l'utilizzo del contraccettivo orale non sono conclusive: ittero e/o prurito dovuto a colestasi; calcoli biliari; porfiria; lupus eritematoso sistemico; sindrome uremica emolitica; corea di Sydenham; herpes gravidico; perdita dell'udito legata all'otosclerosi.

Gli estrogeni esogeni possono indurre o esacerbare i sintomi dell'angioedema ereditario e acquisito.

I disturbi acuti o cronici della funzionalità epatica possono richiedere la sospensione dell'uso del contraccettivo orale di associazione finché gli indici della funzionalità epatica non ritornano entro i valori normali. Una recidiva di ittero colestatico e/o di prurito correlato a colestasi che è avvenuto in precedenza nel corso di una gravidanza o durante il precedente uso di steroidi sessuali richiede la sospensione del contraccettivo orale di associazione.

Sebbene i contraccettivi orali di associazione possano avere un effetto sulla resistenza periferica all'insulina e alla tolleranza al glucosio, non vi è evidenza della necessità di modificare il regime terapeutico nelle diabetiche che utilizzano contraccettivi orali di associazione. Tuttavia, le donne diabetiche devono essere tenute sotto attenta osservazione, particolarmente nelle prime fasi dell'uso di un contraccettivo orale di associazione.

È stato segnalato il peggioramento di depressione endogena, dell'epilessia, del morbo di Crohn e della colite ulcerosa durante l'uso di contraccettivi orali di associazione.

Può occasionalmente verificarsi cloasma, specialmente nelle donne con anamnesi di cloasma gravidico. Le donne con una tendenza al cloasma devono evitare l'esposizione al sole o ai raggi ultravioletti mentre fanno uso di contraccettivi orali di associazione.

Esame/Visita medica

Prima di iniziare o riprendere l'uso di Novadien si deve raccogliere una 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 delle avvertenze (vedere paragrafo 4.4). È importante attirare l'attenzione della donna sulle informazioni relative alla trombosi venosa o arteriosa, incluso il rischio associato a Novadien rispetto ad altri COC, i sintomi di TEV e TEA, i fattori di rischio noti e cosa fare in caso di sospetta trombosi. La donna deve anche essere informata della necessità di leggere attentamente il foglio illustrativo e di seguirne i consigli. La frequenza e il tipo di esami devono basarsi sulle linee guida stabilite e devono adattarsi alla singola donna.

Le donne devono essere informate che i contraccettivi ormonali non proteggono dalle infezioni da HIV (AIDS) e da altre malattie sessualmente trasmesse.

Riduzione dell'efficacia

L'efficacia dei contraccettivi può essere ridotta qualora, ad esempio, vengano dimenticate le compresse (vedere paragrafo 4.2), nel caso si verifichino disturbi gastrointestinali (vedere paragrafo 4.2) oppure durante una terapia concomitante (vedere paragrafo 4.5).

Riduzione del controllo del ciclo

Con tutti i contraccettivi orali di associazione, si possono verificare sanguinamenti irregolari (comparsa di macchie di sangue o sanguinamento da rottura), specie durante i primi mesi d'uso. Pertanto, la valutazione di sanguinamenti irregolari ha senso solo dopo un periodo di adattamento di circa tre cicli.

Se il sanguinamento irregolare persiste o si verifica dopo cicli precedenti regolari, allora bisogna prendere in considerazione cause non ormonali e sono indicate indagini diagnostiche adeguate per escludere un tumore maligno oppure una gravidanza. Tra di esse vi può essere anche il raschiamento.

In alcune donne il sanguinamento da sospensione può non avvenire durante l'intervallo senza compresse. Se il contraccettivo orale a base di una associazione è stato assunto secondo le indicazioni descritte nel paragrafo 4.2, è improbabile che la donna sia gravida. Tuttavia, se il contraccettivo orale non è stato assunto secondo queste indicazioni prima del primo sanguinamento da sospensione mancato oppure se quest'ultimo non si è verificato per due volte di seguito, bisogna escludere una gravidanza prima di continuare l'uso del contraccettivo orale di associazione.

Le interazioni con altri medicinali che aumentano la clearance degli steroidi sessuali possono causare sanguinamento da rottura e ridotta efficacia contraccettiva (vedere paragrafo 4.5).

Le specialità medicinali erboristiche contenenti l'Erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*) non devono essere assunte in concomitanza con Novadien, per via dell'effetto di riduzione dei livelli plasmatici e dell'efficacia clinica dell'associazione dienogest-etinilestradiolo (vedere paragrafo 4.5).

Questo medicinale contiene 57,17 mg di lattosio monoidrato per compressa. Le pazienti affette da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di Lapp lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Interazioni con altri medicinali

Le interazioni tra i contraccettivi orali ed altri medicinali possono determinare sanguinamento da rottura e/o fallimento del contraccettivo. Le seguenti interazioni sono state segnalate in letteratura.

I seguenti principi attivi possono ridurre la concentrazione sierica degli steroidi sessuali contenuti in Novadien:

- tutti i prodotti medicinali che aumentano la motilità gastrointestinale, ad es. metaclopramide;
- principi attivi che inducono gli enzimi microsomiali nel fegato, ad es. rifampicina, rifabutina, barbiturici, medicinali antiepilettici (come barbexaclone, carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoina, primidone, topiramato e felbamato), griseofulvina, modafinil, Erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*); è stato riferito che sia gli inibitori della proteasi dell'HIV (ad es. ritonavir) che gli inibitori della transcriptasi inversa non nucleosidici (ad es. nevirapina) e le associazioni di entrambi possono influenzare il metabolismo epatico;
- alcuni antibiotici (ad es. ampicillina, tetraciclina) in alcune donne, possibilmente a causa della riduzione della circolazione enteroepatica degli estrogeni.

Donne in trattamento a breve termine (fino a 1 settimana) con una qualsiasi delle classi di medicinali sopraelencate oppure con i singoli principi attivi devono temporaneamente usare un metodo di barriera oltre al contraccettivo orale di associazione ovvero durante la somministrazione del medicinale concomitante e per 7 giorni dopo la sua sospensione.

Per le donne in trattamento con rifampicina, deve essere usato un metodo di barriera oltre al contraccettivo orale di associazione per tutta la durata della somministrazione della rifampicina e per i 28 giorni dopo la sua sospensione. Se la somministrazione del medicinale concomitante procede oltre la fine delle compresse nella confezione blister del contraccettivo orale di associazione, la confezione successiva del contraccettivo orale deve essere iniziata senza il consueto intervallo senza compresse.

Nelle donne in trattamento a lungo termine con principi attivi che inducono gli enzimi epatici, si raccomanda un altro metodo contraccettivo affidabile non ormonale.

I seguenti principi attivi possono aumentare la concentrazione sierica degli steroidi sessuali contenuti in Novadien:

- principi attivi che inibiscono la sulfazione dell'etinilestradiolo nella parete gastrointestinale, ad es. acido ascorbico o paracetamolo;
- atorvastatina (AUC di etinilestradiolo aumentato del 20%);
- principi attivi che inibiscono gli enzimi microsomiali nel fegato, quali imidazolici antifungini (ad es. fluconazolo), indinavir e troleandomicina.

In base agli studi di inibizione *in vitro*, dienogest non inibisce l'enzima del citocromo P450 entro la concentrazione applicata, pertanto non sono previste interazioni con questo medicinale.

I contraccettivi orali possono influenzare il metabolismo di altri principi attivi. Pertanto, è possibile che le concentrazioni plasmatiche e tissutali aumentino (per es. ciclosporina, diazepam e alcune altre benzodiazepine, teofillina,

glucocorticoidi) o diminuiscano (per es. lamotrigina, clorofibrato, paracetamolo, morfina, lorazepam e altre benzodiazepine).

Interazioni farmacodinamiche

Durante gli studi clinici con pazienti trattati per le infezioni da virus dell'epatite C (HCV) con medicinali contenenti ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir con o senza ribavirina, si sono verificati in maniera significativa aumenti delle transaminasi (ALT) superiori a 5 volte il limite superiore della norma (ULN) più frequentemente nelle donne che utilizzavano medicinali contenenti etinilestradiolo come i contraccettivi ormonali combinati (COC). Inoltre, anche nei pazienti trattati con glecaprevir/pibrentasvir o sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, sono stati osservati aumenti delle ALT in donne che usavano farmaci contenenti etinilestradiolo come i COC (vedere paragrafo 4.3).

Pertanto, chi usa Novadien deve passare ad un metodo alternativo di contraccezione (ad esempio, contraccezione solo con progestinici o metodi non ormonali) prima di iniziare la terapia con questi farmaci in associazione. Novadien può essere assunto nuovamente 2 settimane dopo il completamento del trattamento con questi farmaci in associazione.

Esami di laboratorio

L'uso di steroidi contraccettivi può influenzare i risultati di alcuni esami di laboratorio, tra cui i parametri biochimici del fegato, della tiroide e della funzione renale e surrenale, i livelli plasmatici di proteine (con funzioni di trasporto), quali la globulina a cui si legano i corticosteroidi e le frazioni lipidiche/lipoproteiche, i parametri del metabolismo dei carboidrati ed i parametri della coagulazione e della fibrinolisi. Le variazioni generalmente rimangono entro i valori normali di riferimento.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Novadien non è indicato durante la gravidanza.

Se si verifica una gravidanza durante l'uso di Novadien, il preparato deve essere sospeso immediatamente. Ampi studi epidemiologici non hanno evidenziato alcun aumento del rischio di difetti congeniti in bambini nati da donne che avevano fatto uso di un contraccettivo orale di associazione prima della gravidanza e neanche un effetto teratogeno quando il contraccettivo orale era stato assunto inavvertitamente durante la gravidanza. Questi studi non hanno incluso Novadien.

I dati disponibili sull'uso di Novadien durante la gravidanza sono troppo limitati per consentire qualsiasi conclusione sugli effetti negativi di Novadien sulla gravidanza e sulla salute del feto o del neonato. Ad oggi, non sono disponibili dati epidemiologici rilevanti.

Gli studi nell'animale hanno evidenziato effetti indesiderati durante la gravidanza e l'allattamento (vedere paragrafo 5.3). Gli effetti nell'uomo non sono noti; tuttavia, l'esperienza in generale con i contraccettivi orali di associazione durante la gravidanza non documenta che tali effetti indesiderati effettivamente si verificano nell'uomo.

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

Allattamento

L'allattamento può essere influenzato dai contraccettivi orali di associazione, dato che possono ridurre la quantità del latte materno ed alterarne la composizione. Piccole quantità di steroidi contraccettivi e/o i loro metaboliti possono essere escreti con il latte durante l'uso dei contraccettivi orali di associazione. Queste quantità possono avere un effetto sul bambino. Pertanto, Novadien non deve essere usato durante l'allattamento.

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

Novadien non altera la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Per gli effetti indesiderati gravi nelle utilizzatrici di contraccettivi orali di associazione, vedere paragrafo 4.4.

Le frequenze degli effetti indesiderati durante l'uso di 2 mg di dienogest e 0,03 mg di etinilestradiolo per la contraccezione orale e per il trattamento dell'acne moderatamente grave negli studi clinici (N=4.942) sono riassunti nella seguente tabella.

Le percentuali di frequenza degli effetti indesiderati sono basate sulle seguenti categorie:

Molto comune ($\geq 1/10$)

Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)

Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$)

Molto raro ($< 1/10.000$),

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

All'interno di ciascun gruppo di frequenza, gli effetti indesiderati vengono presentati in ordine decrescente di gravità.

| Classificazione per sistemi e organi | Comune | Non comune | Raro | Non nota |
|---|---------------|--|--|---|
| Infezioni ed infestazioni | | Vaginite/vulvovaginite candidosi vaginale o infezioni vulvovaginali da fungo | Salpingo-ooforite, infezione delle vie urinarie, cistite, mastite, cervicite, infezioni da fungo, candidosi, herpes orale, influenza, bronchite, sinusite, infezioni delle vie aeree superiori, infezioni virali | |
| Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi) | | | Leiomioma uterino, lipoma della mammella | |
| Patologie del sistema emolinfopoietico | | | Anemia | |
| Disturbi del sistema immunitario | | | Ipersensibilità | Esacerbazione dei sintomi di angioedema ereditario e acquisito. |
| Patologie endocrine | | | Virilismo | |
| Disturbi del metabolismo e della nutrizione | | Aumento dell'appetito | Anoressia | |
| Disturbi psichiatrici | | Umore depresso | Depressione, disturbi mentali, insonnia, disturbi del sonno, aggressione | Modificazioni dell'umore, libido aumentata o diminuita |
| Patologie del sistema nervoso | Cefalea | Capogiro, emicrania | Ictus ischemico, disturbi cerebrovascolari, distonia | |
| Patologie dell'occhio | | | Occhi secchi, occhi irritati, oscillopsia, deterioramento della vista | Intolleranza alle lenti a contatto |
| Patologie dell'orecchio e del labirinto | | | Perdita dell'udito, tinnito, vertigini, deterioramento della capacità di sentire | |
| Patologie cardiache | | | Disturbi cardiovascolari, tachicardia ¹ | |
| Patologie vascolari | | Iperensione, ipotensione | Tromboembolia venosa, tromboembolia arteriosa, tromboflebite, embolia polmonare ipertensione diastolica, disregolazione ortostatica, vampate di calore, vene varicose, fastidio alle vene, dolore alle | |

- ¹ inclusa velocità cardiaca accelerata
² incluso dolore al quadrante addominale superiore e inferiore, fastidio/gonfiore addominale
³ incluso esantema maculare
⁴ incluso prurito generalizzato
⁵ inclusi fastidio mammario e dolorabilità mammaria
⁶ incluse menorragia, ipomenorrea, oligomenorrea e amenorrea
⁷ consistente in emorragia vaginale e metrorragia
⁸ incluso gonfiore della mammella/gonfiore
⁹ incluse astenia e indisposizione generale
¹⁰ inclusi aumento, riduzione e fluttuazione del peso

Descrizione di alcune reazioni avverse

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

I seguenti effetti indesiderati sono stati segnalati in donne che usavano contraccettivi orali combinati, che vengono anche discussi nel paragrafo 4.4:

- Ipertensione;
- Tumori epatici;
- Comparsa o peggioramento di condizioni per le quali l'associazione con i contraccettivi orali combinati non è stata conclusiva: morbo di Crohn, colite ulcerosa, porfiria, lupus eritematoso sistemico, herpes gestazionale, corea di Sydenham, sindrome uremica emolitica, ittero colestatico;
- Cloasma.

La frequenza della diagnosi di carcinoma della mammella è lievemente aumentata tra le donne che fanno uso di contraccettivi orali. Dato che il carcinoma della mammella è raro al di sotto dei 40 anni di età, il numero in eccesso è piccolo rispetto al rischio globale di carcinoma della mammella.

Per ulteriori informazioni, vedere paragrafi 4.3 e 4.4.

Segnalazione delle sospette reazioni avverse

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

4.9 Sovradosaggio

La tossicità orale acuta del sovradosaggio con etinilestradiolo e dienogest è bassa. Con assunzioni multiple di Novadien la probabilità di sintomi tossici è bassa anche nei bambini.

I sintomi che possono probabilmente manifestarsi in questi casi sono: nausea, vomito e, in ragazze giovani, lieve sanguinamento vaginale. In generale non è necessario un trattamento specifico; se necessario il trattamento deve essere sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: progestinici ed estrogeni, associazioni fisse

Codice ATC: G03AA16

Tutti i metodi contraccettivi ormonali hanno una bassa percentuale di insuccesso, se assunti seguendo le istruzioni. La percentuale di insuccesso può crescere se sono vengono assunti seguendo le istruzioni (es. pillola dimenticata).

Negli studi clinici eseguiti con Novadien è stato calcolato il seguente indice di Pearl:

Indice di Pearl non aggiustato: 0.454 (sopra il 95% limite di confidenza 0.701)

Indice di Pearl aggiustato: 0.182 (sopra il 95% limite di confidenza 0.358).

Novadien è un COC contenente etinilestradiolo e dienogest come progestinico.

L'effetto contraccettivo di Novadien è basato sull'interazione di vari fattori; i più importanti dei quali sono considerati l'inibizione dell'ovulazione e l'alterazione dell'endometrio.

Dienogest è un derivato del noretisterone, con un'affinità 10-30 volte più bassa per il recettore progestinico *in vitro* rispetto ad altri progestinici sintetici. *In vivo* dienogest non ha effetti androgenici, mineralcorticoidi o glucocorticoidi significativi.

In monoterapia, dienogest inibisce l'ovulazione a una dose di 1 mg/die.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Etinilestradiolo (0,03 mg)

Assorbimento

L'etinilestradiolo viene assorbito rapidamente e completamente dopo l'ingestione. Dopo l'assunzione del prodotto, le concentrazioni plasmatiche al picco di 67 pg/ml sono raggiunte entro 1,5 - 4 ore dopo l'ingestione. L'etinilestradiolo subisce un metabolismo di primo passaggio esteso e viene estensivamente metabolizzato. La biodisponibilità assoluta è di circa il 44 %.

Distribuzione

L'etinilestradiolo è altamente, ma non specificamente legato all'albumina sierica (circa il 98%). L'etinilestradiolo induce un aumento delle concentrazioni sieriche della globulina legante gli ormoni sessuali (SHBG). Il volume apparente di distribuzione di etinilestradiolo è 2,8-8,6 l/kg.

Biotrasformazione

L'etinilestradiolo è soggetto a coniugazione nella mucosa enterica e nel fegato. La principale via metabolica è rappresentata dall'idrossilazione aromatica, ma il suo metabolismo produce anche un ampio spettro di metaboliti idrossilati e metilati, che si trovano in forma libera e in forma coniugata con glucuronidi e solfati. La clearance è di circa 2,3-7 ml/min/kg.

Eliminazione

I livelli plasmatici di etinilestradiolo diminuiscono in 2 fasi, con emivite di 1 e 10-20 ore. L'etinilestradiolo non viene escreto in forma immodificata in quantità significative. I metaboliti dell'etinilestradiolo vengono escreti con un rapporto urina/bile di 4:6. L'emivita dell'escrezione dei metaboliti è di circa un giorno.

Condizioni allo stato stazionario

Le condizioni allo stato stazionario vengono raggiunte durante la seconda metà del ciclo terapeutico ed i livelli sierici di etinilestradiolo si accumulano secondo un fattore di circa 2.

Dienogest

Assorbimento

Dienogest viene assorbito rapidamente e completamente dopo somministrazione orale. Le concentrazioni plasmatiche al picco di 51 ng/ml vengono raggiunte entro 2,5 ore. Quando viene somministrato con l'etinilestradiolo, la biodisponibilità assoluta è del 96%.

Distribuzione

Dienogest si lega alla albumina sierica e non si lega alla SHBG o alla globulina legante i corticosteroidi (CBG). La frazione di dienogest libero nel plasma è del 10%, mentre il 90% non si lega in maniera specifica all'albumina. Dienogest ha un volume apparente di distribuzione di 37-45 l/kg.

Biotrasformazione

Dienogest è metabolizzato principalmente tramite idrossilazione e alternativamente tramite glucuronizzazione. I suoi metaboliti sono inattivi e vengono rapidamente eliminati dal plasma; pertanto i metaboliti non possono essere rilevati in quantità significative nel plasma ad eccezione del dienogest immodificato. La clearance totale dopo somministrazione di una dose singola (Cl/F) è di 3,6 l/ore.

Eliminazione

L'emivita di dienogest è di circa 9 ore. La frazione di dienogest immodificato eliminato per via renale non è significativa. Dopo una dose orale di 0,1 mg/kg, l'eliminazione con le feci e le urine ha un tasso di escrezione di circa 3,2. Dopo somministrazione orale circa l'86% viene eliminato entro 6 giorni, il 42% del quale viene eliminato entro le 24 ore, principalmente dalle urine.

Condizioni allo stato stazionario

La farmacocinetica di dienogest non è influenzata dai livelli plasmatici di SHBG. I livelli sierici di dienogest vengono accumulati tramite un fattore di circa 1,5 e lo stato stazionario viene raggiunto entro 4 giorni.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli animali da laboratorio, gli effetti di dienogest ed etinilestradiolo sono stati limitati a quelli associati all'azione farmacologica riconosciuta.

Studi di tossicità sulla riproduzione hanno mostrato effetti tipici dei progestinici, quali aumento delle anomalie pre- e post-impianto, prolungamento del periodo gestazionale, aumento della mortalità perinatale nei cuccioli. La fertilità della prole veniva danneggiata dopo somministrazione di dosi elevate di dienogest durante l'ultima fase della gravidanza o l'allattamento.

Etinilestradiolo è il componente estrogeno della maggior parte dei contraccettivi orali di associazione. A dosi elevate ha effetti embriotossici e ha un'influenza negativa sullo sviluppo degli organi urogenitali.

Oltre ai fattori summenzionati, specifici per l'uso dei contraccettivi orali di associazione in generale, i risultati di studi convenzionali di tossicità non indicano particolari rischi di genotossicità e potenziale cancerogeno nell'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

Lattosio monoidrato

Amido di mais

Povidone

Amido di sodio glicolato

Magnesio stearato

Acqua purificata

Rivestimento:

Ipromellosa

Idrossipropilcellulosa

Talco

Olio di semi di cotone idrogenato

Titanio diossido (E171)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.
Conservare a temperatura inferiore a 30°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC/PVDC/ Alluminio

Confezioni da 21 e da 63 compresse.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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 (Italia)

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

1 blister da 21 compresse: AIC n. 041390016

3 blister da 21 compresse: AIC n. 041390028

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Aprile 2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco