

## **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

BRILLEVE 20 microgrammi/75 microgrammi compresse rivestite

Etinilestradiolo/gestodene

### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni compressa contiene 20 microgrammi di etinilestradiolo e 75 microgrammi di gestodene

Eccipienti con effetti noti:

BRILLEVE contiene 36.865 mg di lattosio monoidrato e 19.631 mg di saccarosio e 0,140 mg di calcio edetato disodico

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

### **3. FORMA FARMACEUTICA**

Compresse rivestite, di colore bianco, lucide, rotonde e biconvesse.

## **4 INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1. Indicazioni terapeutiche**

Contraccezione ormonale orale.

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

### **4.2. Posologia e modo di somministrazione**

*Modo di somministrazione*

Uso orale

*Modalità di assunzione*

I contraccettivi orali combinati, quando sono assunti correttamente, hanno un percentuale di insuccesso del 1% per anno. La percentuale di insuccesso aumenta quando vengono dimenticate o non sono state assunte nel modo corretto le pillole.

Le compresse devono essere prese nell'ordine indicato sul blister, ogni giorno all'incirca alla stessa ora, se necessario con un po' di liquido. La posologia è di una compressa al giorno per 21 giorni consecutivi. Ciascun blister successivo deve essere iniziato dopo un intervallo di 7 giorni libero da pillola, durante il quale si verifica di solito una emorragia da sospensione. Questa inizia in genere 2-3 giorni dopo l'ultima compressa e potrebbe anche non essere terminata prima dell'inizio del blister successivo. La seconda confezione di BRILLEVE verrà iniziata esattamente nello stesso giorno della settimana in cui era stata iniziata la prima confezione, quattro settimane prima.

*Modalità di trattamento*

*Come iniziare l'assunzione di BRILLEVE*

**Nessun trattamento contraccettivo ormonale nel mese precedente** L'assunzione delle compresse deve iniziare il primo giorno del ciclo mestruale naturale (cioè il primo giorno della mestruazione). È possibile iniziare anche tra il secondo e il quinto giorno del ciclo ma, in questo caso, si raccomanda di adottare anche un metodo contraccettivo di barriera nei primi sette giorni di assunzione delle compresse durante il primo ciclo.

**Passaggio da un altro contraccettivo ormonale combinato (contraccettivo orale di tipo combinato, anello vaginale, cerotto).**

La donna deve iniziare a prendere BRILLEVE il giorno dopo l'assunzione dell'ultima compressa attiva del precedente contraccettivo ma comunque non oltre il giorno successivo al consueto intervallo libero da pillola o il giorno dopo l'assunzione dell'ultima compressa di placebo del precedente contraccettivo. Nel caso si passi da un anello vaginale o da un cerotto, la donna deve iniziare ad assumere BRILLEVE preferibilmente il giorno della rimozione, o al più tardi quando sarebbe stata prevista la successiva applicazione.

**Passaggio da un contraccettivo a base di solo progestinico (pillola a base di solo progestinico, iniezione, impianto o sistema intrauterino di rilascio del progestinico)**

La donna può passare a BRILLEVE in qualsiasi momento se proviene da una pillola a base di solo progestinico e deve cominciare l'assunzione il giorno successivo. Nel caso di un impianto o di un sistema intrauterino di rilascio, l'assunzione di BRILLEVE deve cominciare nello stesso giorno nel quale l'impianto viene rimosso. Nel caso di un iniettabile, l'assunzione di BRILLEVE deve iniziare nel giorno in cui dovrebbe essere praticata la successiva iniezione. In tutti questi casi la donna deve essere avvertita di adottare anche un metodo contraccettivo non ormonale di supporto per i primi sette giorni d'assunzione delle compresse.

**Dopo un aborto nel primo trimestre**

La donna potrà iniziare immediatamente ad assumere le compresse senza bisogno di ulteriori misure contraccettive.

**Dopo un parto o un aborto nel secondo trimestre**

Poiché il periodo immediatamente successivo al parto è associato ad un aumentato rischio di tromboembolia, l'assunzione di BRILLEVE non deve cominciare prima del 21°- 28° giorno dopo il parto nelle madri che non allattano o dopo un aborto al secondo trimestre.

La donna deve essere avvertita di utilizzare anche un metodo contraccettivo non ormonale nei primi sette giorni di assunzione delle compresse di BRILLEVE. Tuttavia, se nel frattempo fossero intercorsi rapporti sessuali, prima di iniziare effettivamente l'assunzione di BRILLEVE, si deve escludere una gravidanza o si deve attendere la comparsa della prima mestruazione (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).

Assunzione irregolare

La protezione contraccettiva può diminuire se si dimentica di assumere le compresse, in particolare se la dimenticanza si verifica durante i primi giorni del ciclo di trattamento.

Se il **ritardo nell'assunzione di una qualunque compressa è inferiore alle 12 ore** dall'ora abituale, la protezione contraccettiva non risulta ridotta. La compressa dimenticata deve essere presa non appena ci si accorge della dimenticanza e le compresse successive devono essere assunte all'ora consueta.

Se il **ritardo nell'assunzione di una qualunque compressa è superiore alle 12 ore** dall'ora usuale o se non sono state assunte 2 o più compresse, la protezione contraccettiva non è più assicurata.

Nel caso di dimenticanza di una compressa valgono i seguenti principi:

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

Di conseguenza, nella pratica quotidiana possono essere dati i seguenti suggerimenti\_

- **Prima settimana**

L'ultima compressa dimenticata deve essere presa non appena la donna si accorge della dimenticanza, anche se ciò comporta l'assunzione di due compresse contemporaneamente. Le altre compresse devono essere prese secondo il ritmo consueto. Inoltre, nei successivi 7 giorni deve essere impiegato un metodo contraccettivo non ormonale come ad esempio un profilattico. Se durante la settimana precedente, si sono avuti rapporti sessuali, si deve prendere in considerazione la possibilità che si sia instaurata una gravidanza. Maggiore è il numero di compresse dimenticate e più ravvicinato è l'intervallo libero da pillola, maggiore è il rischio di gravidanza.

- **Seconda settimana**

L'ultima compressa dimenticata deve essere presa non appena la donna si accorge della dimenticanza, anche se ciò comporta l'assunzione di due compresse contemporaneamente. Le altre compresse devono essere prese secondo il ritmo consueto. Non è necessario impiegare alcun metodo contraccettivo aggiuntivo, a condizione che, nei 7 giorni precedenti la prima compressa dimenticata, le compresse siano state assunte correttamente; tuttavia, in caso contrario o se le compresse dimenticate sono più di una, si deve usare un metodo contraccettivo non ormonale, come ad esempio un profilattico per i 7 giorni successivi.

- **Terza settimana**

Considerata l'imminenza dell'intervallo libero da pillola, il rischio di ridotta affidabilità contraccettiva è maggiore. Tuttavia, modificando lo schema di assunzione della pillola si può ancora prevenire la riduzione della protezione contraccettiva. Adottando una delle due seguenti opzioni non vi è pertanto necessità di usare metodi contraccettivi aggiuntivi purché nei 7 giorni precedenti la compressa dimenticata, tutte le compresse siano state prese correttamente. In caso contrario si deve raccomandare di seguire la prima delle due opzioni e di usare anche un metodo di barriera, come ad esempio un profilattico, nei successivi 7 giorni.

- a) L'ultima compressa dimenticata deve essere presa non appena la donna si ricordi di farlo, anche se ciò comporta l'assunzione di due compresse contemporaneamente. Le altre compresse devono essere prese secondo il ritmo consueto. Il blister successivo deve essere iniziato subito dopo aver terminato il precedente, cioè senza osservare intervallo libero da pillola tra i due blister. In questo caso è improbabile che si verifichi la mestruazione prima della fine del secondo blister; tuttavia, durante l'assunzione delle compresse, possono presentarsi spotting o emorragia da sospensione.
- b) Si può anche raccomandare di sospendere l'assunzione delle compresse del blister in corso. Si deve allora osservare un intervallo libero da pillola che duri fino a 7 giorni, compresi quelli nei quali sono state dimenticate le compresse, e poi proseguire con un nuovo blister.

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

### **Raccomandazioni in caso di disturbi gastrointestinali**

Nel caso di disturbi gastro-intestinali gravi, l'assorbimento può risultare compromesso e deve essere adottata una misura contraccettiva supplementare. Se entro 3-4 ore dall'assunzione della compressa si verifica vomito o diarrea, l'assorbimento può non essere completo. In questo caso si prendano in considerazione le raccomandazioni illustrate sopra nella sezione "Assunzione irregolare".

Se non si vuole modificare lo schema posologico abituale, si deve prendere una o più compresse extra da un altro blister.

### Come spostare la mestruazione da sospensione

Per ritardare la mestruazione la donna deve continuare con un altro blister di BRILLEVE senza un periodo libero da pillola. Le mestruazioni possono essere ritardate per tutto il tempo desiderato fino alla fine del secondo blister, ma non oltre. Mentre la mestruazione viene ritardata la donna può presentare emorragia da sospensione o spotting. L'assunzione regolare di BRILLEVE deve essere ripresa dopo un normale periodo di 7 giorni libero da pillola.

Per spostare la mestruazione ad un giorno nella settimana diverso rispetto a quello previsto con lo schema abituale, si può consigliare alla donna di abbreviare il successivo intervallo libero da pillola di quanti giorni lei desidera. Più breve è questo intervallo e maggiore sarà il rischio di non avere la mestruazione ma di avere spotting o emorragia da sospensione durante l'assunzione delle compresse della confezione successiva (questo si verifica anche quando si ritarda la mestruazione).

### **Popolazioni speciali**

#### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di BRILLEVE nei bambini e adolescenti al di sotto dei 18 anni di età non sono state stabilite.

Non ci sono dati disponibili.

#### *Compromissione epatica*

BRILLEVE è controindicato in donne con malattie epatiche gravi. Vedere paragrafo 4.3.

#### *Compromissione renale*

BRILLEVE non è stato specificatamente studiato nelle pazienti con funzionalità renale ridotta.

### **4.3. Controindicazioni**

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli altri componenti elencati al paragrafo 6.1

I contraccettivi ormonali combinati (COC) **non devono essere usati** nelle seguenti condizioni.

Il medicinale deve essere interrotto immediatamente, se una qualsiasi delle condizioni dovesse comparire per la prima volta durante l'uso del COC.

- Presenza o rischio di tromboembolia venosa (TEV)

- Tromboembolia venosa - TEV in corso (con assunzione di anticoagulanti) o pregressa (ad es. trombosi venosa profonda [TVP] o embolia polmonare [EP])
- Predisposizione ereditaria o acquisita nota alla tromboembolia venosa, come resistenza alla proteina C attivata (incluso fattore V di Leiden), carenza di antitrombina III, carenza di proteina C, carenza di proteina S
- Intervento chirurgico maggiore con immobilizzazione prolungata (vedere paragrafo 4.4)
- Rischio elevato di tromboembolia venosa dovuto alla presenza di più fattori di rischio (vedere paragrafo 4.4)
- Presenza o rischio di tromboembolia arteriosa (TEA)
  - Tromboembolia arteriosa - tromboembolia arteriosa in corso o pregressa (ad es. infarto miocardico) o condizioni prodromiche (ad es. angina pectoris)
  - Malattia cerebrovascolare - ictus in corso o pregresso o condizioni prodromiche (ad es. attacco ischemico transitorio (*transient ischaemic attack*, TIA))
  - Predisposizione ereditaria o acquisita nota alla tromboembolia arteriosa, come iperomocisteinemia e anticorpi antifosfolipidi (anticorpi anticardiolipina, lupus anticoagulante)
  - Precedenti di emicrania con sintomi neurologici focali
  - Rischio elevato di tromboembolia arteriosa dovuto alla presenza di più fattori di rischio (vedere paragrafo 4.4) o alla presenza di un fattore di rischio grave come:
    - diabete mellito con sintomi vascolari
    - ipertensione grave
    - dislipoproteinemia grave
- Patologie maligne, accertate o sospette, degli organi genitali o della mammella, se ormono-dipendenti
- grave malattia epatica, in atto o pregressa, fino a quando i valori della funzionalità epatica non sono tornati nella norma
- Tumori epatici, in atto o pregressi, benigni o maligni
- Emorragia vaginale di natura non accertata
- Patologia oftalmica di origine vascolare
- Gravidanza accertata o sospetta
- Associazione con Ritonavir

È controindicato l'uso concomitante di Brilleve con medicinali contenenti ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir, medicinali contenenti glecaprevir/pibrentasvir o sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (vedere paragrafo 4.5).

#### **4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

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

#### **Rischio di tromboembolia venosa (TEV)**

L'uso di qualsiasi contraccettivo ormonale combinato (COC) determina un aumento del rischio di tromboembolia venosa (TEV) rispetto al non uso. **I prodotti che contengono levonorgestrel, norgestimato o noretisterone sono associati a un rischio inferiore di TEV. Il rischio associato agli altri prodotti come BRILLEVE può essere anche doppio. La decisione di usare**

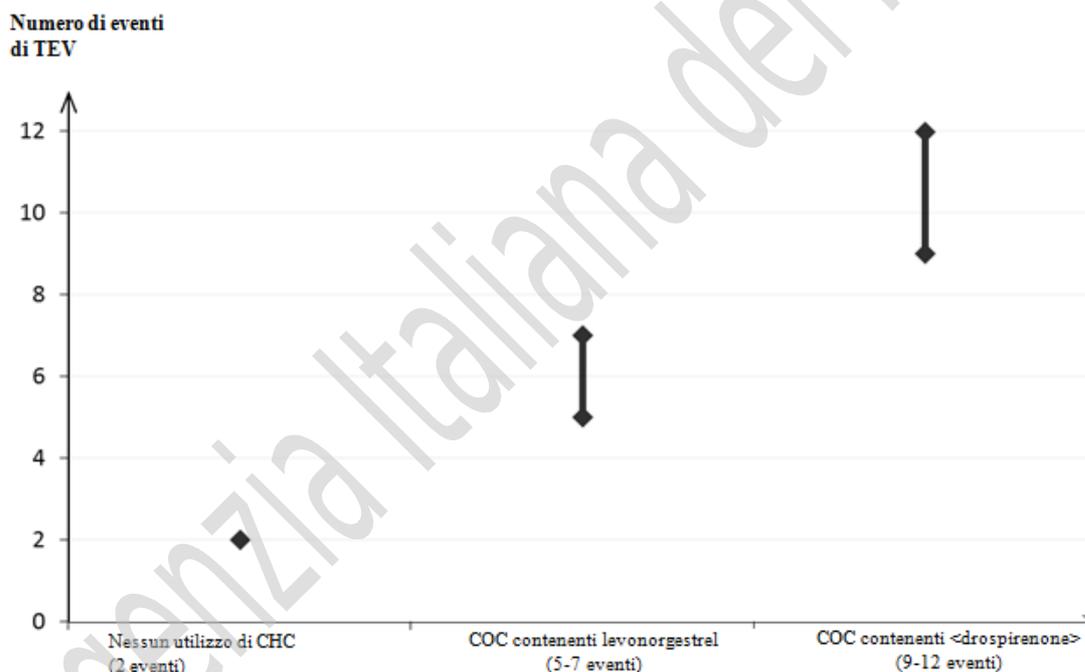
**un prodotto diverso da quelli associati a un rischio di TEV più basso deve essere presa solo dopo aver discusso con la donna per assicurarsi che essa comprenda il rischio di TEV associato a BRILLEVE, il modo in cui i suoi attuali fattori di rischio influenzano tale rischio e il fatto che il rischio che sviluppi una TEV è massimo nel primo anno di utilizzo. Vi sono anche alcune evidenze che il rischio aumenti quando l'assunzione di un COC viene ripresa dopo una pausa di 4 o più settimane.**

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

Si stima<sup>1</sup> che su 10.000 donne che usano un COC contenente gestodene, tra 9 e 12 svilupperanno una TEV in un anno; questo dato si confronta con circa 6<sup>2</sup> donne che usano un COC contenente levonorgestrel. In entrambi i casi, il numero di TEV all'anno è inferiore al numero previsto in gravidanza o nel periodo post-parto.

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

### **Numero di eventi di TEV per 10.000 donne in un anno**



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**

<sup>1</sup> Queste incidenze sono state stimate dalla totalità dei dati di studi epidemiologici, usando i rischi relativi dei diversi prodotti rispetto ai CHC contenenti levonorgestrel.

<sup>2</sup> Valore mediano dell'intervallo 5-7 per 10.000 donne/anno, basato su un rischio relativo di circa 2,3-3,6 dei CHC contenenti levonorgestrel rispetto al non uso.

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).

BRILLEVE 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**

<b>Fattore di rischio</b>	<b>Commento</b>
Obesità (indice di massa corporea (IMC) superiore a 30 kg/m <sup>2</sup> )	Il rischio aumenta considerevolmente all'aumentare dell'IMC. Particolarmente importante da considerare se sono presenti anche altri fattori di rischio.
Immobilizzazione prolungata, interventi chirurgici maggiori, interventi chirurgici di qualsiasi tipo a gambe e pelvi, interventi neurochirurgici o trauma maggiore  Nota: l'immobilizzazione temporanea, inclusi i viaggi in aereo di durata >4 ore, può anche essere un fattore di rischio di TEV, specialmente in donne con altri fattori di rischio	In queste situazioni è consigliabile interrompere l'uso del cerotto/della pillola/dell'anello (in caso di interventi elettivi almeno quattro settimane prima) e non riavviarlo fino a due settimane dopo la ripresa completa della mobilità. Per evitare gravidanze indesiderate si deve utilizzare un altro metodo contraccettivo. Se BRILLEVE 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 (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). BRILLEVE 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**

<b>Fattore di rischio</b>	<b>Commento</b>
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 <sup>2</sup> )	Il rischio aumenta considerevolmente all'aumentare dell'IMC. Particolarmente importante nelle donne con altri fattori di rischio.
Anamnesi familiare positiva (tromboembolia arteriosa in un fratello o un genitore, specialmente in età relativamente giovane, cioè prima dei 50 anni).	Se si sospetta una predisposizione ereditaria, la donna deve essere inviata a uno specialista per un parere prima di decidere l'assunzione di qualsiasi COC.
Emicrania	Un aumento della frequenza o della gravità dell'emicrania durante l'uso di COC (che può essere prodromico di un evento cerebrovascolare) può rappresentare un motivo di interruzione immediata.
Altre condizioni mediche associate ad eventi vascolari avversi	Diabete mellito, iperomocisteinemia, valvulopatia e fibrillazione atriale, dislipoproteinemia e lupus eritematoso sistemico.

### **Sintomi di TEA**

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

I sintomi di incidente cerebrovascolare possono includere:

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

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

I sintomi di infarto miocardico (IM) possono includere:

- dolore, fastidio, pressione, pesantezza, sensazione di schiacciamento o di pienezza al torace, a un braccio o sotto lo sterno;
- fastidio che si irradia a schiena, mascella, gola, braccia, stomaco;

- sensazione di pienezza, indigestione o soffocamento;
- sudorazione, nausea, vomito o capogiri;
- estrema debolezza, ansia o mancanza di respiro;
- battiti cardiaci accelerati o irregolari.

### **Esami/visite mediche**

Prima di iniziare o riprendere l'uso di BRILLEVE si deve raccogliere un'anamnesi completa (inclusa l'anamnesi familiare) e si deve escludere una gravidanza. Si deve misurare la pressione arteriosa ed eseguire un esame clinico, guidato dalle controindicazioni (vedere paragrafo 4.3) e dalle avvertenze (vedere paragrafo 4.4). È importante attirare l'attenzione della donna sulle informazioni relative alla trombosi venosa o arteriosa, incluso il rischio associato a BRILLEVE 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.

### **Tumori**

#### ***Carcinoma degli organi riproduttivi e della mammella***

In alcuni studi epidemiologici è stato riportato - nelle donne in trattamento a lungo termine con contraccettivi orali combinati - un aumentato rischio di cancro della cervice; tuttavia continua a non esservi consenso su quanto questo risultato sia attribuibile ad effetti confondenti dovuti al comportamento sessuale e ad altri fattori quali papilloma virus umano (HPV). Fattori di rischio per lo sviluppo del cancro al seno includono età in aumento, storia familiare, obesità, nulliparità e prima gravidanza a termine in tarda età.

Una meta-analisi di 54 studi epidemiologici ha evidenziato che le donne che usano correntemente contraccettivi orali combinati hanno un rischio relativo (RR = 1.24) lievemente aumentato di avere un cancro diagnosticato della mammella. L'aumento di rischio scompare gradualmente nel corso dei 10 anni successivi all'interruzione del trattamento.

Dal momento che nelle donne al di sotto dei 40 anni il cancro della mammella è un evento raro, il numero di casi in più di cancro alla mammella diagnosticati nelle donne che assumono o hanno assunto di recente un contraccettivo orale combinato è basso rispetto al rischio di cancro della mammella che si corre durante l'intera vita di una donna.

Questi studi non forniscono alcuna evidenza di questo rapporto causale. Il rischio aumentato osservato può essere dovuto ad una più precoce diagnosi di cancro alla mammella nelle donne che assumono contraccettivi orali combinati, agli effetti biologici degli stessi o a una combinazione di entrambi i fattori. Il cancro alla mammella diagnosticato nelle utilizzatrici di contraccettivo orale tende a essere clinicamente meno avanzato rispetto a quello diagnosticato nelle donne che non hanno mai usato un contraccettivo orale.

#### ***Neoplasia epatica***

Nelle donne che assumono contraccettivi orali combinati sono stati riportati raramente tumori epatici benigni e, ancor più raramente tumori epatici maligni.

In casi isolati, questi tumori hanno provocato emorragia intraddominale che ha messo la paziente in pericolo di vita. Se una donna che assume un contraccettivo

orale combinato dovesse presentare forte dolore nella parte alta dell'addome, ingrossamento epatico o segni indicativi di emorragia intraddominale, nel porre diagnosi deve essere presa in considerazione la possibilità che si tratti di un tumore epatico che può essere pericoloso per la vita o risultare fatale. Il rischio sembra aumentare con la durata di utilizzo del contraccettivo ormonale combinato.

### **Altre condizioni**

#### ***Funzionalità epatica***

Disturbi acuti o cronici della funzione epatica possono richiedere l'interruzione del trattamento con il contraccettivo orale combinato finché i markers della funzionalità epatica non siano tornati alla norma. La ricomparsa di ittero colestatico già manifestatosi in gravidanza o durante precedente trattamento con steroidi sessuali richiede l'interruzione del contraccettivo orale combinato.

Donne con storia di colestasi correlata ai contraccettivi orali combinati o donne che sviluppano colestasi durante la gravidanza hanno maggiore probabilità di manifestare questa condizione durante l'utilizzo dei contraccettivi orali combinati. Queste pazienti devono essere attentamente monitorate e, se la colestasi si ripresenta, il contraccettivo orale combinato deve essere interrotto.

Con l'uso di contraccettivi ormonali combinati è stato segnalato danno epatocellulare. L'identificazione precoce di un danno epatocellulare correlato al medicinale può ridurre la gravità dell'epatotossicità quando il trattamento con il medicinale viene interrotto. Se viene diagnosticato un danno epatocellulare, le pazienti devono interrompere il contraccettivo ormonale combinato, utilizzare un metodo non ormonale di contraccezione e consultare il medico.

#### ***Lesioni oculari***

Durante l'utilizzo di contraccettivi orali combinati sono stati riportati casi di trombosi alla retina. Se si verifica una non spiegabile parziale o completa perdita della vista, l'insorgenza di proptosi o diplopia, papilledema o lesioni vascolari della retina, l'uso del contraccettivo orale combinato deve essere interrotto e deve essere valutata immediatamente la causa.

#### ***Cefalea***

La comparsa o l'esacerbazione di emicrania o lo sviluppo di cefalea con la caratteristica che è ricorrente, persistente e di grave entità, costituiscono situazioni che richiedono l'interruzione del contraccettivo orale combinato e la valutazione della causa.

#### ***Effetti sul metabolismo dei lipidi e dei carboidrati***

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

Donne con ipertrigliceridemia o storia familiare di questa condizione possono presentare un aumentato rischio di pancreatite qualora assumano contraccettivi orali combinati.

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

Una ridotta percentuale di donne, durante l'assunzione di un contraccettivo orale combinato, presenta delle modifiche dei valori dei lipidi. Nelle donne con dislipidemie non controllate deve essere preso in considerazione un metodo contraccettivo non ormonale. Donne con ipertrigliceridemia o storia familiare di questa condizione possono presentare un aumentato rischio di pancreatite qualora assumano contraccettivi orali combinati.

### **Livelli dei folati**

I livelli sierici dei folati possono essere diminuiti dalla terapia contraccettiva orale combinata. Questo potrebbe avere un'importanza clinica se la donna iniziasse una gravidanza poco tempo dopo l'interruzione del contraccettivo orale combinato.

### **Ritenzione dei liquidi**

I contraccettivi orali combinati devono essere prescritti con cautela alle donne le cui condizioni mediche potrebbero essere aggravate dalla ritenzione dei liquidi.

### **Pressione sanguigna**

L'uso dei contraccettivi orali è controindicato in donne con storia di ipertensione, o con malattie correlate all'ipertensione o malattie renali.

Benché in molte donne che assumono contraccettivi orali combinati sia stato riscontrato un lieve innalzamento della pressione sanguigna, un aumento clinicamente rilevante è evento raro. Non è stata stabilita una relazione tra impiego di contraccettivi orali combinati ed ipertensione. Tuttavia, se durante l'uso di un contraccettivo orale combinato si verifica ipertensione clinicamente significativa, per prudenza il medico deve far sospendere l'assunzione del contraccettivo orale combinato e trattare l'ipertensione.

### **Patologie dell'intestino**

Associati all'impiego di contraccettivo orale combinato sono stati riportati morbo di Crohn e colite ulcerosa.

### **Disturbi della sfera emotiva**

L'umore depresso e la depressione sono effetti indesiderati ben noti dell'uso di contraccettivi ormonali (vedere paragrafo 4.8). La depressione può essere grave ed è un fattore di rischio ben noto per il comportamento suicidario e il suicidio. Alle donne va consigliato di contattare il medico in caso di cambiamenti d'umore e sintomi depressivi, anche se insorti poco dopo l'inizio del trattamento.

Le donne che durante l'assunzione dei contraccettivi orali combinati, diventano significativamente depresse devono interrompere il trattamento ed utilizzare un metodo contraccettivo alternativo per determinare se tale sintomo è farmaco-correlato. Donne con storia di depressione devono essere tenute sotto stretto controllo e il trattamento deve essere sospeso se si presenta depressione grave.

### **Sanguinamenti irregolari**

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

Se le emorragie irregolari persistono o si manifestano dopo cicli precedentemente regolari, si deve prendere in considerazione un'eziologia non ormonale e, per escludere patologie maligne o una gravidanza, devono essere attuate misure diagnostiche adeguate, che possono comprendere un raschiamento.

Se sono state escluse patologie, l'uso continuativo del contraccettivo ormonale combinato o il passaggio ad un'altra formulazione può risolvere il problema.

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

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

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

Nelle donne con angioedema ereditario, gli estrogeni esogeni possono indurre o aggravare i sintomi dell'angioedema.

### ***Riduzione o perdita dell'efficacia***

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

Preparazioni a base di *Hypericum perforatum* non dovrebbero essere assunte in concomitanza con medicinali contenenti contraccettivi orali, digossina, teofillina, carbamazepina, fenobarbital, fenitoina a causa del rischio di un decremento dei livelli plasmatici e di diminuzione dell'efficacia terapeutica di contraccettivi orali, digossina, teofillina, carbamazepina, fenobarbital, fenitoina (vedere paragrafo 4.5).

### ***Ridotto controllo del ciclo***

Con tutti gli estroprogestinici orali possono verificarsi perdite ematiche irregolari (spotting o sanguinamenti da rottura), specialmente nei primi mesi d'uso. Quindi, la valutazione di eventuali perdite ematiche irregolari acquista significato dopo un periodo di adattamento di circa tre cicli di trattamento. Se le perdite ematiche irregolari persistono o si presentano dopo cicli precedentemente normali, è necessario considerare cause non ormonali ed è indicato prendere adeguate misure diagnostiche per escludere forme maligne o una gravidanza. Tali misure diagnostiche possono includere una biopsia. In alcune donne può non verificarsi un sanguinamento da sospensione del contraccettivo durante i giorni di pausa. Se l'estroprogestinico orale è stato assunto secondo le indicazioni riportate nel paragrafo 4.2, è improbabile che la paziente sia incinta. Tuttavia, se l'estroprogestinico orale non è stato assunto secondo le indicazioni prima della mancata mestruazione da sospensione, oppure se sono mancate due mestruazioni, è necessario escludere una gravidanza prima di proseguire l'uso dell'estroprogestinico orale.

### ***Informazioni su alcuni eccipienti***

Questo medicinale contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

Questo medicinale contiene saccarosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, da malassorbimento di glucosio-galattosio, da insufficienza di sucralasi-isomaltasi, non devono assumere questo medicinale.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23mg) di sodio per compressa cioè essenzialmente "senza sodio".

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

Le interazioni con altri medicinali che inducono gli enzimi microsomiali, determinando un aumento della clearance degli ormoni sessuali, possono portare a emorragie da rottura e/o insuccesso del metodo contraccettivo.

Le donne sottoposte a trattamenti con uno di questi medicinali devono temporaneamente adottare, oltre al contraccettivo orale combinato, un metodo di barriera o un altro metodo di contraccezione. Il metodo di barriera deve essere usato per tutto il tempo di assunzione concomitante e nei 28 giorni successivi alla sospensione della terapia.

Se la somministrazione del medicinale concomitante prosegue anche dopo la fine di una confezione di contraccettivo orale combinato, la successiva confezione dello stesso dovrà essere iniziata senza osservare il consueto intervallo libero da pillola.

In letteratura sono state segnalate le seguenti interazioni:

*Sostanze che aumentano la clearance dei COC (efficacia diminuita dei COC tramite induzione enzimatica) per esempio:*

- Fenitoina, barbiturici primidone, carbamazepina, rifampicina, rifabutina ed esistono sospetti anche per ossicarbamazepina, topiramato, felbamato, griseofulvina e prodotti contenenti "Erba di S. Giovanni" (*Hypericum perforatum*).
- Preparazioni a base di *Hypericum perforatum* non dovrebbero essere somministrate contemporaneamente a contraccettivi orali, in quanto si potrebbe avere una perdita dell'efficacia anticoncezionale. Sono state riportate gravidanze indesiderate e ripresa del ciclo mestruale. Ciò a seguito dell'induzione degli enzimi responsabili del metabolismo dei medicinali da parte delle preparazioni a base di *Hypericum perforatum*. L'effetto di induzione può persistere per almeno 2 settimane dopo l'interruzione del trattamento con prodotti a base di *Hypericum perforatum*.

*Sostanze con effetto variabile sulla clearance dei COC, per esempio:*

Quando sono somministrati con contraccettivi orali combinati, alcuni inibitori delle proteasi HIV/HCV (ad es. ritonavir) e inibitori della trascrittasi inversa non nucleosidici (ad es. nevirapina) possono aumentare o diminuire le concentrazioni plasmatiche di estrogeni e progestinici. Questi cambiamenti possono essere clinicamente rilevanti in alcuni casi.

*Sostanze che riducono la clearance dei contraccettivi orali combinati (inibitori enzimatici):*

Le concentrazioni plasmatiche di estrogeno, di progestinico o di entrambi possono essere aumentate da

inibitori potenti o moderati del CYP3A4 come antifungini azolici (ad esempio itraconazolo, voriconazolo, fluconazolo), verapamil, macrolidi (ad esempio claritromicina, eritromicina), diltiazem e succo di pompelmo.

È stato dimostrato che dosi di Etoricoxib da 60 a 120 mg/die aumentano le concentrazioni plasmatiche di etinilestradiolo del 37% e del 60% rispettivamente quando assunte in concomitanza con un contraccettivo ormonale combinato contenente 0,035 mg di etinilestradiolo.

#### *Effetti dei COC su altri medicinali*

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

#### **Associazioni sconsigliate**

**Modafinil: rischio di riduzione dell'efficacia contraccettiva durante il trattamento e per il ciclo successivo alla sospensione del trattamento.**

#### **Associazioni da valutare**

In caso di trattamento a lungo termine con induttori degli enzimi epatici, viene raccomandato di aumentare la dose di steroidi contraccettivi. Se un dosaggio elevato di contraccettivo orale non è indicato o sembra insoddisfacente o inaffidabile, per esempio in caso di irregolarità del ciclo, si deve raccomandare l'impiego di un altro metodo contraccettivo.

Flunarizina: rischio di galattorrea a causa dell'aumentata sensibilità del tessuto mammario alla prolattina dovuta all'azione della flunarizina.

La somministrazione di un contraccettivo ormonale contenente etinilestradiolo determina un debole aumento della concentrazione plasmatica dei substrati del CYP3A4 (ad es. midazolam), mentre le concentrazioni plasmatiche dei substrati del CYP1A2 (es. teofillina, melatonina e tizanidina) e substrati del CYP2C19 (ad es. omeprazolo) possono aumentare considerevolmente.

In vitro, l'etinilestradiolo è un inibitore reversibile del CYP2C19, CYP1A1 e CYP1A2 oltre che un inibitore irreversibile di CYP3A4/5, CYP2C8 e CYP2J2.

#### **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).

Perciò, le utilizzatrici di BRILLEVE devono passare ad un metodo alternativo di contraccezione (esempio contraccettivo con solo progestinico o metodi non ormonali) prima di iniziare la terapia con questi regimi di associazione. BRILLEVE può essere ripreso 2 settimane dopo la fine del trattamento con questi regimi di associazione.

#### **Altre forme di interazione**

### *Esami di laboratorio*

L'impiego di contraccettivi orali può influenzare alcuni esami di laboratorio, tra i quali parametri biochimici della funzionalità epatica, tiroidea corticosurrenalica e renale, livelli plasmatici delle proteine di trasporto, per esempio della globulina legante i corticosteroidi e delle frazioni lipido/lipoproteiche, parametri del metabolismo glucidico, della coagulazione e della fibrinolisi. Le variazioni rientrano, in genere, nel range dei valori normali di laboratorio.

## **4.6. Gravidanza e allattamento**

### Gravidanza

Il prodotto non è indicato durante la gravidanza.

Se si verifica una gravidanza durante l'utilizzo di BRILLEVE, bisogna interrompere il trattamento.

Estesi studi epidemiologici non hanno rilevato alcun aumento del rischio di malformazioni alla nascita

di bambini nati da donne che avevano fatto uso di contraccettivi orali anteriormente alla gravidanza, né di effetti teratogenici in caso di assunzione accidentale di contraccettivi orali durante la gravidanza.

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

Finora, nell'uso clinico, e diversamente dal dietilstilbestrolo, i risultati di numerosi studi epidemiologici consentono di considerare ridotto il rischio di malformazioni con estrogeni somministrati all'inizio della gravidanza, da soli o in associazione.

Inoltre, i rischi relativi alla differenziazione sessuale del feto (in particolare femminile), che sono stati descritti con i primi progestinici altamente androgenomimetici, non possono essere estrapolati ai più recenti progestinici (come quello impiegato in questa specialità medicinale), che sono marcatamente meno, o per nulla, androgenomimetici.

Di conseguenza la scoperta di una gravidanza in una paziente che assume un'associazione estroprogestinica non giustifica l'aborto.

.

### Allattamento

L'allattamento al seno può essere influenzato dai contraccettivi orali combinati, in quanto essi possono ridurre la quantità e modificare la composizione del latte materno. L'uso dei contraccettivi orali combinati deve perciò essere sconsigliato fino al termine dell'allattamento. Piccole quantità di steroidi contraccettivi e/o dei loro metaboliti possono essere escrete nel latte ma non vi è prova che ciò danneggi la salute del bambino.

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

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare e di usare macchinari. Nessun effetto sulla capacità di guidare e di usare macchinari sono stati osservati nelle utilizzatrici di contraccettivi orali.

## **4.8. Effetti indesiderati**

### Descrizione di alcune reazioni avverse

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

Effetti indesiderati che sono stati riportati nelle utilizzatrici di contraccettivi orali combinati:

L'uso dei contraccettivi ormonali combinati è stato associato con:

- un aumento del rischio di neoplasia intraepiteliale della cervice uterina e di carcinoma della cervice uterina;
- un aumento del rischio di una diagnosi di cancro al seno;
- un aumento del rischio di tumori epatici benigni (ad esempio iperplasia nodulare focale, adenoma epatico).

I contraccettivi orali combinati possono peggiorare una patologia preesistente alla cistifellea e possono accelerare lo sviluppo di questa malattia in donne precedentemente asintomatiche.

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Comuni (&gt; 1/100, &lt; 1/10)</b>	<b>Non Comuni (&gt; 1/1.000 e &lt; 1/100)</b>	<b>Rari (&gt; 1/10.000, &lt; 1.000)</b>
Disturbi del sistema immunitario			Reazioni di ipersensibilità
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Ritenzione di fluidi	
Disturbi psichiatrici	Stati depressivi, alterazione dell'umore	Diminuzione della libido	Aumento della libido
Patologie del sistema nervoso	Mal di testa	emicrania	
Patologie dell'occhio			Intolleranza alle lenti a contatto
Patologie vascolari			Tromboembolismo venoso (TEV), tromboembolismo arterioso (TEA)
Patologie gastrointestinali	Nausea, dolore addominale	Vomito, diarrea	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Rash, orticaria	Eritema nodoso, eritema multiforme
Patologie del sistema riproduttivo e della mammella	Dolore al seno, tensione mammaria	Ipertrofia del seno	Secrezione vaginale, secrezione mammaria
Esami diagnostici	Aumento di peso		Diminuzione di peso

Si è utilizzato il termine più appropriato MedDRA per descrivere una specifica reazione. Sinonimi e condizioni collegate non sono nella lista, ma devono essere prese in considerazione.

Nelle donne con angioedema ereditario gli estrogeni esogeni possono indurre o aggravare i sintomi dell'angioedema.

Vi è un incrementato rischio di tromboembolia venosa (TEV) per tutte le donne che usino un contraccettivo orale combinato. Per informazioni sulle differenze di rischio tra i contraccettivi orali combinati, vedere paragrafo 4.4.

I seguenti effetti indesiderati sono stati riportati nelle donne che utilizzano contraccettivi orali combinati:

- Effetti indesiderati relativamente rari che però richiedono la sospensione del trattamento:
  - accidenti tromboembolici arteriosi (in particolare infarto miocardico, accidente cerebrovascolare);
  - accidenti tromboembolici venosi (flebite, embolia polmonare);
  - ipertensione, coronaropatia;
  - iperlipidemia (ipertrigliceridemia e/o ipercolesterolemia);
  - mastodinia grave, mastopatia benigna;
  - esacerbazione dell'epilessia;
  - adenoma epatico, ittero colestatico;
  - cloasma.
- Effetti indesiderati più comuni che non richiedono in genere la sospensione del trattamento, ma per le quali si può considerare l'uso di un'associazione contraccettiva orale alternativa:
  - pesantezza alle gambe;
  - emorragie intermestruali, oligomenorrea, amenorrea.
- Raramente:
  - disturbi cutanei (acne, seborrea, ipertricosi, rash).
- Altri effetti indesiderati: litiasi biliare.
- Effetti alla sospensione del trattamento: amenorrea post-trattamento

Quando si interrompe il trattamento si può osservare amenorrea con assenza di ovulazione (che si manifesta più frequentemente in donne con precedenti irregolarità del ciclo). In genere, questa si risolve spontaneamente. Se si protrae, prima di ogni ulteriore prescrizione, sono consigliabili indagini sulla possibilità di disturbi ipofisari.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

#### **4.9. Sovradosaggio**

Non sono stati riportati effetti negativi gravi dovuti a sovradosaggio. In questa circostanza possono presentarsi sintomi quali nausea, vomito e, nelle donne, emorragia da privazione. L'emorragia da sospensione può verificarsi anche nelle ragazze prima del menarca, se assumono accidentalmente il medicinale. Non vi sono antidoti ed un ulteriore eventuale trattamento deve essere sintomatico.

### **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

#### **5.1. Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: contraccettivi orali sistemici; Associazioni fisse estro-progestiniche.

Codice ATC: G03AA10

L'effetto contraccettivo di Brilleve si basa sull'interazione di diversi fattori, i più importanti dei quali si ritiene siano l'inibizione dell'ovulazione e le modificazioni del muco cervicale.

I contraccettivi orali combinati agiscono mediante la soppressione delle gonadotropine. Benché il meccanismo primario di quest'azione è l'inibizione dell'ovulazione, altre alterazioni includono il cambiamento del muco cervicale

(che aumenta la difficoltà dello sperma di entrare nell'utero) e il cambiamento dell'endometrio (che riduce la probabilità dell'impianto).

Quando i contraccettivi orali combinati sono assunti costantemente e correttamente, la probabile percentuale di insuccesso è dello 0,1%; comunque nella pratica comune, la percentuale di insuccesso per tutti i contraccettivi orali è del 5%. L'efficacia della maggior parte dei metodi contraccettivi dipende dal loro uso corretto. L'insuccesso del metodo è più probabile se sono dimenticate delle compresse dei contraccettivi orali combinati.

I seguenti benefici di tipo non-contraccettivo correlati all'utilizzo dei contraccettivi orali combinati sono supportati da studi epidemiologici che hanno largamente utilizzato formulazioni contenenti dosi superiori a 35 mcg di etinilestradiolo o 50 mcg di mestranolo.

## **5.2. Proprietà farmacocinetiche**

### **• Gestodene**

#### Assorbimento

Il gestodene, somministrato oralmente, viene assorbito rapidamente e completamente. I livelli massimi sierici di 3.5 ng/ml sono raggiunti circa dopo 1 ora dopo somministrazione orale. La biodisponibilità è di circa il 99%.

#### Distribuzione

Il gestodene è legato all'albumina sierica e alla globulina legante l'ormone sessuale (SHBG). Solo l'1.3% della concentrazione totale è presente come steroide libero, circa il 69% è legato specificatamente alle SHBG.

L'aumento delle SHBG, indotto dall'etinilestradiolo, influenza il rapporto di gestodene legato alle proteine del siero, causando un aumento della frazione legata alle SHBG e una diminuzione della frazione legata all'albumina. Il volume apparente di distribuzione del gestodene è di circa 0.7 l/kg.

#### Metabolismo

Il gestodene è completamente metabolizzato dalla via metabolica degli steroidi. La clearance metabolica dal siero è di circa 0.8 ml/min/kg. Quando il gestodene viene somministrato con etinilestradiolo, non sono state trovate interazioni dirette.

#### Eliminazione

I livelli sierici del gestodene diminuiscono in due fasi. La fase terminale è caratterizzata da un'emivita di circa 12 ore. Il gestodene non è eliminato in forma modificata. I suoi metaboliti sono eliminati nelle feci e nell'urina in un rapporto di circa 6 a 4. L'emivita dell'escrezione dei metaboliti è circa 1 giorno.

#### Condizioni allo Stato Stazionario

La farmacocinetica del gestodene è influenzata dai livelli di SHBG, che aumentano di circa 2 volte quando viene somministrato con l'etinilestradiolo. A seguito dell'assunzione giornaliera del farmaco i livelli sierici aumentano di circa quattro volte raggiungendo uno stato stazionario durante la seconda metà del ciclo di trattamento.

### **• Etinilestradiolo**

#### Assorbimento

L'etinilestradiolo, somministrato oralmente, viene assorbito rapidamente e completamente. I livelli massimi sierici, corrispondenti a 65 pg/ml, sono raggiunti entro 1.7 ore dopo l'assunzione. Durante l'assorbimento ed il primo passaggio nel fegato, l'etinilestradiolo è ulteriormente metabolizzato, con il risultato di una biodisponibilità orale media del 45% circa, con grandi variazioni individuali di circa 20-65%.

#### Distribuzione

L'etinilestradiolo è legato principalmente, ma non specificatamente, all'albumina sierica (circa il 98%) ed induce un aumento nella concentrazione sierica delle

SHBG. E' stato riportato che il volume apparente di distribuzione è di circa 2.8-8.6 l/kg.

#### Metabolismo

L'etinilestradiolo è soggetto a coniugazione presistemica sia nella mucosa dell'intestino sia nel fegato.

L'etinilestradiolo è metabolizzato principalmente mediante l'idrossilazione aromatica, ma

vengono formati una grande varietà di metaboliti idrossilati e metilati, questi sono presenti

come metaboliti liberi e come coniugati con glucuronidi e solfati. La clearance metabolica

dell'etinilestradiolo è tra 2.3-7 ml/min/kg.

#### Eliminazione

I livelli sierici dell'etinilestradiolo diminuiscono in due fasi caratterizzate da emivite di circa 1 ora e di circa 10-20 ore, rispettivamente. L'etinilestradiolo non è eliminato in forma modificata, i metaboliti dell'etinilestradiolo vengono eliminati nelle feci e nell'urina in rapporto di circa 4 a 6. L'emivita di escrezione dei metaboliti è di circa 1 giorno.

#### Condizioni allo Stato Stazionario

In accordo con l'emivita variabile della fase di disposizione terminale dal siero e dall'assunzione giornaliera, lo stato stazionario dei livelli sierici di etinilestradiolo sono raggiunti dopo circa una settimana.

### **5.3. Dati preclinici di sicurezza**

Gli studi di tossicità a lungo termine con dosi ripetute per la valutazione di una possibile attività oncogena non rivelano potenzialità tumorigena nel caso di uso terapeutico del preparato nell'uomo. Si deve comunque tenere presente che gli steroidi sessuali possono promuovere la crescita di alcuni tessuti e tumori ormonedipendenti. Gli studi di tossicità animale per la valutazione del rischio nell'uomo sono stati eseguiti sia su ciascun componente del preparato, l'etinilestradiolo ed il gestodene, sia sulla loro associazione.

Studi di tossicità acuta non hanno indicato alcun rischio di effetti indesiderati acuti in casi di ingestione accidentale di multipli della dose contraccettiva giornaliera.

Nessun effetto che potrebbe indicare un rischio inaspettato per l'uomo è stato osservato durante gli studi di tollerabilità sistemica dopo somministrazione ripetuta.

Gli studi di embriotossicità e teratogenicità dell'etinilestradiolo e la valutazione negli animali degli effetti dell'associazione sulla fertilità, lo sviluppo fetale, l'allattamento ed il comportamento riproduttivo della prole non hanno dato indicazione di un rischio di reazioni avverse nell'uomo a seguito dell'uso appropriato del prodotto. Studi in vitro e in vivo condotti con etinilestradiolo e gestodene non hanno evidenziato un potenziale mutageno.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1. Elenco degli eccipienti**

#### Nucleo della compressa

Calcio edetato disodico

Magnesio stearato

Povidone K-25

Amido di mais

Lattosio monoidrato

Acqua purificata

#### Rivestimento della compressa

Povidone 90 F

Macrogol 6000

Talco  
Calcio Carbonato  
Saccarosio  
Cera di lignite  
Acqua purificata

#### **6.2. Incompatibilità**

Non pertinente.

#### **6.3. Periodo di validità**

36 mesi

#### **6.4. Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.

Conservare il blister nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

#### **6.5. Natura e contenuto del contenitore**

Blister in PVC/Alluminio.

Confezioni da 1x21 compresse rivestite.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

#### **6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare.

### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Sandoz SpA  
L.go U. Boccioni 1  
21040 Origgio (VA)

### **8. NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

"20 microgrammi + 75 microgrammi compresse rivestite "21 compresse in blister PVC/Al  
AIC n. 039894011

### **9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 25/07/2013

### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

BRILLEVE 30 microgrammi/75 microgrammi compresse rivestite.

Etinilestradiolo/gestodene

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 30 microgrammi di etinilestradiolo e 75 microgrammi di gestodene

Eccipienti con effetti noti:

BRILLEVE contiene 36.855 mg di lattosio monoidrato e 19.631 mg di saccarosio e 0,140 mg di calcio edetato disodico.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite di colore bianco, lucide, rotonde e biconvesse.

## 4 INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1. Indicazioni terapeutiche

Contraccezione ormonale orale.

La decisione di prescrivere BRILLEVE 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 BRILLEVE e quello associato ad altri COC (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

### 4.2. Posologia e modo di somministrazione

*Modo di somministrazione*

Uso orale

*Modalità di assunzione*

I contraccettivi orali combinati, quando sono assunti correttamente, hanno un percentuale di insuccesso del 1% per anno. La percentuale di insuccesso aumenta quando vengono dimenticate o non sono state assunte nel modo corretto le pillole.

Le compresse devono essere prese nell'ordine indicato sul blister, ogni giorno all'incirca alla stessa ora. La posologia è di una compressa al giorno per 21 giorni consecutivi. Ciascun blister successivo deve essere iniziato dopo un intervallo di 7 giorni libero da pillola, durante il quale si verifica di solito una emorragia da sospensione. Questa inizia in genere 2-3 giorni dopo l'ultima compressa e potrebbe anche non essere terminata prima dell'inizio del blister successivo. La seconda confezione di BRILLEVE verrà iniziata esattamente nello stesso giorno della settimana in cui era stata iniziata la prima confezione, quattro settimane prima.

*Come iniziare l'assunzione di BRILLEVE*

**Nessun trattamento contraccettivo ormonale nel mese precedente** L'assunzione delle compresse deve iniziare il primo giorno del ciclo

mestruale naturale (cioè il primo giorno della mestruazione). È possibile iniziare anche tra il secondo e il quinto giorno del ciclo ma, in questo caso, si raccomanda di adottare anche un metodo contraccettivo di barriera nei primi sette giorni di assunzione delle compresse durante il primo ciclo.

### **Passaggio da un altro contraccettivo ormonale combinato (contraccettivo orale di tipo combinato, anello vaginale, cerotto).**

La donna deve iniziare a prendere BRILLEVE il giorno dopo l'assunzione dell'ultima compressa attiva del precedente contraccettivo ma comunque non oltre il giorno successivo al consueto intervallo libero da pillola o il giorno dopo l'assunzione dell'ultima compressa di placebo del precedente contraccettivo. Nel caso si passi da un anello vaginale o da un cerotto, la donna deve iniziare ad assumere BRILLEVE preferibilmente il giorno della rimozione, o al più tardi quando sarebbe stata prevista la successiva applicazione.

### **Passaggio da un contraccettivo a base di solo progestinico (pillola a base di solo progestinico, iniezione, impianto o sistema intrauterino di rilascio del progestinico)**

La donna può passare a BRILLEVE in qualsiasi momento se proviene da una pillola a base di solo progestinico e deve cominciare l'assunzione il giorno successivo. Nel caso di un impianto o di un sistema intrauterino di rilascio, l'assunzione di BRILLEVE deve cominciare nello stesso giorno nel quale l'impianto viene rimosso. Nel caso di un iniettabile, l'assunzione di BRILLEVE deve iniziare nel giorno in cui dovrebbe essere praticata la successiva iniezione. In tutti questi casi la donna deve essere avvertita di adottare anche un metodo contraccettivo non ormonale di supporto per i primi sette giorni d'assunzione delle compresse.

### **Dopo un aborto nel primo trimestre**

La donna potrà iniziare immediatamente ad assumere le compresse senza bisogno di ulteriori misure contraccettive.

### **Dopo un parto o un aborto nel secondo trimestre**

Per le donne che allattano, vedere paragrafo 4.6.

Poiché il periodo immediatamente successivo al parto è associato ad un aumentato rischio di tromboembolia, l'assunzione di BRILLEVE non deve cominciare prima del 21°- 28° giorno dopo il parto nelle madri che non allattano o dopo un aborto al secondo trimestre.

La donna deve essere avvertita di utilizzare anche un metodo contraccettivo non ormonale nei primi sette giorni di assunzione delle compresse di BRILLEVE. Tuttavia, se nel frattempo fossero intercorsi rapporti sessuali, prima di iniziare effettivamente l'assunzione di BRILLEVE, si deve escludere una gravidanza o si deve attendere la comparsa della prima mestruazione (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).

### **Assunzione irregolare**

La protezione contraccettiva può diminuire se si dimentica di assumere le compresse, in particolare se la dimenticanza si verifica durante i primi giorni del ciclo di trattamento.

Se il **ritardo nell'assunzione di una qualunque compressa è inferiore alle 12 ore** dall'ora abituale, la protezione contraccettiva non risulta ridotta. La compressa dimenticata deve essere presa non appena ci si accorge della dimenticanza e le compresse successive devono essere assunte all'ora consueta.

Se il **ritardo nell'assunzione di una qualunque compressa è superiore alle 12 ore** dall'ora usuale o se non sono state assunte 2 o più compresse, la protezione contraccettiva non è più assicurata.

Nel caso di dimenticanza di una compressa valgono i seguenti principi:

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

Di conseguenza, nella pratica quotidiana possono essere dati i seguenti suggerimenti.

- **Prima settimana**

L'ultima compressa dimenticata deve essere presa non appena la donna si accorge della dimenticanza, anche se ciò comporta l'assunzione di due compresse contemporaneamente. Le altre compresse devono essere prese secondo il ritmo consueto. Inoltre, nei successivi 7 giorni deve essere impiegato un metodo contraccettivo non ormonale come ad esempio un profilattico. Se durante la settimana precedente, si sono avuti rapporti sessuali, si deve prendere in considerazione la possibilità che si sia instaurata una gravidanza. Maggiore è il numero di compresse dimenticate e più ravvicinato è l'intervallo libero da pillola, maggiore è il rischio di gravidanza.

- **Seconda settimana**

L'ultima compressa dimenticata deve essere presa non appena la donna si accorge della dimenticanza, anche se ciò comporta l'assunzione di due compresse contemporaneamente. Le altre compresse devono essere prese secondo il ritmo consueto. Non è necessario impiegare alcun metodo contraccettivo aggiuntivo, a condizione che, nei 7 giorni precedenti la prima compressa dimenticata, le compresse siano state assunte correttamente; tuttavia, in caso contrario o se le compresse dimenticate sono più di una, si deve usare un metodo contraccettivo non ormonale, come ad esempio un profilattico per i 7 giorni successivi.

- **Terza settimana**

Considerata l'imminenza dell'intervallo libero da pillola, il rischio di ridotta affidabilità contraccettiva è maggiore. Tuttavia, modificando lo schema di assunzione della pillola si può ancora prevenire la riduzione della protezione contraccettiva. Adottando una delle due seguenti opzioni non vi è pertanto necessità di usare metodi contraccettivi aggiuntivi purché nei 7 giorni precedenti la compressa dimenticata, tutte le compresse siano state prese correttamente. In caso contrario si deve raccomandare di seguire la prima delle due opzioni e di usare anche un metodo di barriera, come ad esempio un profilattico, nei successivi 7 giorni.

- a. L'ultima compressa dimenticata deve essere presa non appena la donna si ricordi di farlo, anche se ciò comporta l'assunzione di due compresse contemporaneamente. Le altre compresse devono essere prese secondo il ritmo consueto. Il blister successivo deve essere iniziato subito dopo aver terminato il precedente, cioè senza osservare intervallo libero da pillola tra i due blister. In questo caso è improbabile che si verifichi la mestruazione prima della fine del secondo blister; tuttavia, durante l'assunzione delle compresse, possono presentarsi spotting o emorragia da sospensione.
- b. Si può anche raccomandare di sospendere l'assunzione delle compresse del blister in corso. Si deve allora osservare un intervallo libero da pillola che duri fino a 7 giorni, compresi quelli nei quali sono state dimenticate le compresse, e poi proseguire con un nuovo blister.

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

#### *Raccomandazioni in caso di disturbi gastrointestinali*

Nel caso di disturbi gastro-intestinali gravi, l'assorbimento può risultare compromesso e deve essere adottata una misura contraccettiva supplementare. Se entro 3-4 ore dall'assunzione della compressa si verifica vomito o diarrea, l'assorbimento può non essere completo. In questo caso si prendano in considerazione le raccomandazioni illustrate sopra nella sezione "Assunzione irregolare".

Se non si vuole modificare lo schema posologico abituale, si deve prendere una o più compresse extra da un altro blister.

#### *Come spostare la mestruazione da sospensione*

Per ritardare la mestruazione la donna deve continuare con un altro blister di BRILLEVE senza un periodo libero da pillola. Le mestruazioni possono essere ritardate per tutto il tempo desiderato fino alla fine del secondo blister, ma non oltre. Mentre la mestruazione viene ritardata la donna può presentare emorragia da sospensione o spotting. L'assunzione regolare di BRILLEVE deve essere ripresa dopo un normale periodo di 7 giorni libero da pillola.

Per spostare la mestruazione ad un giorno nella settimana diverso rispetto a quello previsto con lo schema abituale, si può consigliare alla donna di abbreviare il successivo intervallo libero da pillola di quanti giorni lei desidera. Più breve è questo intervallo e maggiore sarà il rischio di non avere la mestruazione ma di avere spotting o emorragia da sospensione durante l'assunzione delle compresse della confezione successiva (questo si verifica anche quando si ritarda la mestruazione).

### **Popolazioni speciali**

#### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di BRILLEVE nei bambini e adolescenti al di sotto dei 18 anni di età non sono state stabilite.

Non ci sono dati disponibili.

#### *Compromissione epatica*

BRILLEVE è controindicato in donne con malattie epatiche gravi. Vedere paragrafo 4.3.

#### *Compromissione renale*

BRILLEVE non è stato specificatamente studiato nelle pazienti con funzionalità renale ridotta.

### **4.3. Controindicazioni**

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli altri componenti elencati al paragrafo 6.1

I contraccettivi ormonali combinati (COC) **non devono essere usati** nelle seguenti condizioni

Il medicinale deve essere interrotto immediatamente, se una qualsiasi delle condizioni dovesse comparire per la prima volta durante l'uso del COC.

- Presenza o rischio di tromboembolia venosa (TEV)

- Tromboembolia venosa - TEV in corso (con assunzione di anticoagulanti) o pregressa (ad es. trombosi venosa profonda [TVP] o embolia polmonare [EP])
- Predisposizione ereditaria o acquisita nota alla tromboembolia venosa, come resistenza alla proteina C attivata (incluso fattore V di Leiden), carenza di antitrombina III, carenza di proteina C, carenza di proteina S
- Intervento chirurgico maggiore con immobilizzazione prolungata (vedere paragrafo 4.4)
- Rischio elevato di tromboembolia venosa dovuto alla presenza di più fattori di rischio (vedere paragrafo 4.4)
- Presenza o rischio di tromboembolia arteriosa (TEA)
  - Tromboembolia arteriosa - tromboembolia arteriosa in corso o pregressa (ad es. infarto miocardico) o condizioni prodromiche (ad es. angina pectoris)
  - Malattia cerebrovascolare - ictus in corso o pregresso o condizioni prodromiche (ad es. attacco ischemico transitorio (*transient ischaemic attack*, TIA))
  - Predisposizione ereditaria o acquisita nota alla tromboembolia arteriosa, come iperomocisteinemia e anticorpi antifosfolipidi (anticorpi anticardiolipina, lupus anticoagulante)
  - Precedenti di emicrania con sintomi neurologici focali
  - Rischio elevato di tromboembolia arteriosa dovuto alla presenza di più fattori di rischio (vedere paragrafo 4.4) o alla presenza di un fattore di rischio grave come:
    - diabete mellito con sintomi vascolari
    - ipertensione grave
    - dislipoproteinemia grave
- Patologie maligne, accertate o sospette, degli organi genitali o della mammella, se ormono-dipendenti
- grave malattia epatica, in atto o pregressa, fino a quando i valori della funzionalità epatica non sono tornati nella norma
- Tumori epatici, in atto o pregressi, benigni o maligni.
- Emorragia vaginale di natura non accertata
- Patologia oftalmica di origine vascolare
- Gravidanza accertata o sospetta
- Associazione con Ritonavir

È controindicato l'uso concomitante di Brilleve con medicinali contenenti ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir, medicinali contenenti glecaprevir/pibrentasvir o sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (vedere paragrafo 4.5).

#### **4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

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

#### **Rischio di tromboembolia venosa (TEV)**

L'uso di qualsiasi contraccettivo ormonale combinato (COC) determina un aumento del rischio di tromboembolia venosa (TEV) rispetto al non uso. **I prodotti che contengono levonorgestrel, norgestimato o noretisterone sono associati a un rischio inferiore di TEV. Il rischio associato agli altri**

**prodotti come BRILLEVE può essere anche doppio. La decisione di usare un prodotto diverso da quelli associati a un rischio di TEV più basso deve essere presa solo dopo aver discusso con la donna per assicurarsi che essa comprenda il rischio di TEV associato a BRILLEVE, il modo in cui i suoi attuali fattori di rischio influenzano tale rischio e il fatto che il rischio che sviluppi una TEV è massimo nel primo anno di utilizzo. Vi sono anche alcune evidenze che il rischio aumenti quando l'assunzione di un COC viene ripresa dopo una pausa di 4 o più settimane.**

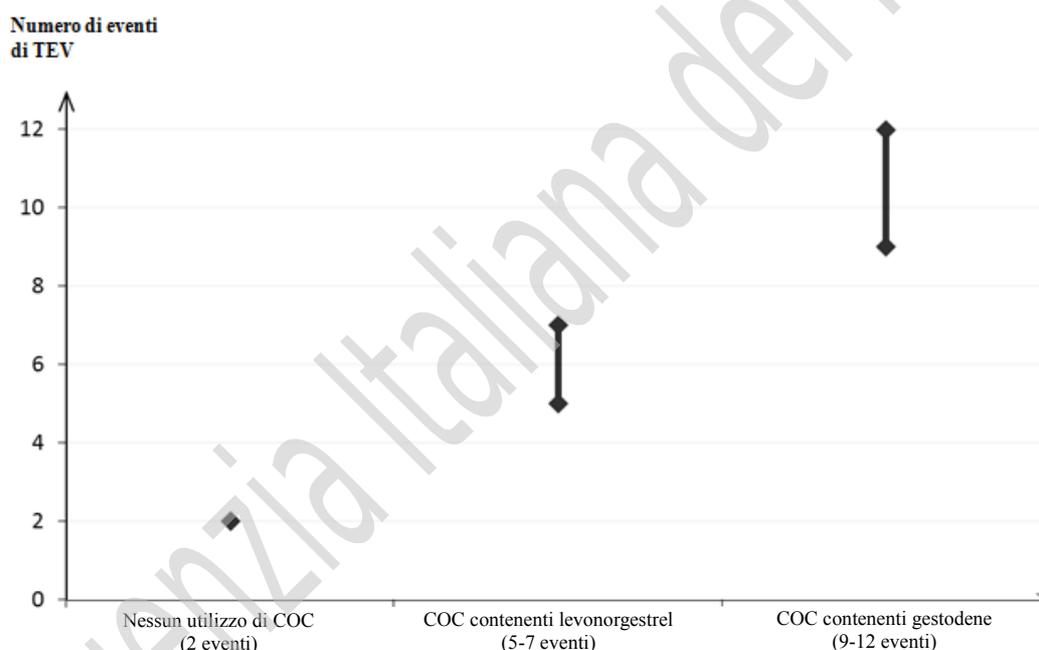
Circa 2 donne su 10.000 che non usano un COC e che non sono in gravidanza, svilupperanno una TEV in un periodo di un anno. In una singola donna, però, il rischio può essere molto superiore, a seconda dei suoi fattori di rischio sottostanti (vedere oltre).

Si stima<sup>1</sup> che su 10.000 donne che usano un COC contenente gestodene, tra 9 e 12 svilupperanno una TEV in un anno; questo dato si confronta con circa 6<sup>2</sup> donne che usano un COC contenente levonorgestrel.

In entrambi i casi, il numero di TEV all'anno è inferiore al numero previsto in gravidanza o nel periodo post-parto.

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

### **Numero di eventi di TEV per 10.000 donne in un anno**



<sup>1</sup> Queste incidenze sono state stimate dalla totalità dei dati di studi epidemiologici, usando i rischi relativi dei diversi prodotti rispetto ai CHC contenenti levonorgestrel.

<sup>2</sup> Valore mediano dell'intervallo 5-7 per 10.000 donne/anno, basato su un rischio relativo di circa 2,3-3,6 dei CHC contenenti levonorgestrel rispetto al non uso.

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

### **Fattori di rischio di TEV**

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

BRILLEVE 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**

<b>Fattore di rischio</b>	<b>Commento</b>
Obesità (indice di massa corporea (IMC) superiore a 30 kg/m <sup>2</sup> )	Il rischio aumenta considerevolmente all'aumentare dell'IMC. Particolarmente importante da considerare se sono presenti anche altri fattori di rischio.
Immobilizzazione prolungata, interventi chirurgici maggiori, interventi chirurgici di qualsiasi tipo a gambe e pelvi, interventi neurochirurgici o trauma maggiore  Nota: l'immobilizzazione temporanea, inclusi i viaggi in aereo di durata >4 ore, può anche essere un fattore di rischio di TEV, specialmente in donne con altri fattori di rischio	In queste situazioni è consigliabile interrompere l'uso del cerotto/della pillola/dell'anello (in caso di interventi elettivi almeno quattro settimane prima) e non riavviarlo fino a due settimane dopo la ripresa completa della mobilità. Per evitare gravidanze indesiderate si deve utilizzare un altro metodo contraccettivo. Se BRILLEVE 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 (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). BRILLEVE 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**

<b>Fattore di rischio</b>	<b>Commento</b>
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 <sup>2</sup> )	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.
Eemicrania	Un aumento della frequenza o della gravità dell'emigrania durante l'uso di COC (che può essere prodromico di un evento cerebrovascolare) può rappresentare un motivo di interruzione immediata.
Altre condizioni mediche associate ad eventi vascolari avversi	Diabete mellito, iperomocisteinemia, valvulopatia e fibrillazione atriale, dislipoproteinemia e lupus eritematoso sistemico.

### **Sintomi di TEA**

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

I sintomi di incidente cerebrovascolare possono includere:

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

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

I sintomi di infarto miocardico (IM) possono includere:

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

### **Esami/visite mediche**

Prima di iniziare o riprendere l'uso di BRILLEVE si deve raccogliere un'anamnesi completa (inclusa l'anamnesi familiare) e si deve escludere una gravidanza. Si deve misurare la pressione arteriosa ed eseguire un esame clinico, guidato dalle

controindicazioni (vedere paragrafo 4.3) e dalle avvertenze (vedere paragrafo 4.4). È importante attirare l'attenzione della donna sulle informazioni relative alla trombosi venosa o arteriosa, incluso il rischio associato a BRILLEVE 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.

## **Tumori**

### ***Carcinoma degli organi riproduttivi e della mammella***

In alcuni studi epidemiologici è stato riportato - nelle donne in trattamento a lungo termine con contraccettivi orali combinati - un aumentato rischio di cancro della cervice; tuttavia continua a non esservi consenso su quanto questo risultato sia attribuibile ad effetti confondenti dovuti al comportamento sessuale e ad altri fattori quali papilloma virus umano (HPV). Fattori di rischio per lo sviluppo del cancro al seno includono età in aumento, storia familiare, obesità, nulliparità e prima gravidanza a termine in tarda età.

Una meta-analisi di 54 studi epidemiologici ha evidenziato che le donne che usano correntemente contraccettivi orali combinati hanno un rischio relativo (RR = 1.24) lievemente aumentato di avere un cancro diagnosticato della mammella. L'aumento di rischio scompare gradualmente nel corso dei 10 anni successivi all'interruzione del trattamento. Dal momento che nelle donne al di sotto dei 40 anni il cancro della mammella è un evento raro, il numero di casi in più di cancro alla mammella diagnosticati nelle donne che assumono o hanno assunto di recente un contraccettivo orale combinato è basso rispetto al rischio di cancro della mammella che si corre durante l'intera vita di una donna.

Questi studi non forniscono alcuna evidenza di questo rapporto causale. Il rischio aumentato osservato può essere dovuto ad una più precoce diagnosi di cancro alla mammella nelle donne che assumono contraccettivi orali combinati, agli effetti biologici degli stessi o a una combinazione di entrambi i fattori. Il cancro alla mammella diagnosticato nelle utilizzatrici di contraccettivo orale tende a essere clinicamente meno avanzato rispetto a quello diagnosticato nelle donne che non hanno mai usato un contraccettivo orale.

### ***Neoplasia epatica***

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

## **Altre condizioni**

### ***Funzionalità epatica***

Disturbi acuti o cronici della funzione epatica possono richiedere l'interruzione del trattamento con il contraccettivo orale combinato finché i markers della funzionalità epatica non siano tornati alla norma. La ricomparsa di ittero colestatico già manifestatosi in gravidanza o durante precedente trattamento con steroidi sessuali richiede l'interruzione del contraccettivo orale combinato.

Donne con storia di colestasi correlata ai contraccettivi orali combinati o donne che sviluppano colestasi durante la gravidanza hanno maggiore probabilità di manifestare questa condizione durante l'utilizzo dei contraccettivi orali combinati. Queste pazienti devono essere attentamente monitorate e, se la colestasi si ripresenta, il contraccettivo orale combinato deve essere interrotto.

Con l'uso di contraccettivi ormonali combinati è stato segnalato danno epatocellulare. L'identificazione precoce di un danno epatocellulare correlato al medicinale può ridurre la gravità dell'epatotossicità quando il trattamento con il medicinale viene interrotto. Se viene diagnosticato un danno epatocellulare, le pazienti devono interrompere il contraccettivo ormonale combinato, utilizzare un metodo non ormonale di contraccezione e consultare il medico.

### ***Lesioni oculari***

Durante l'utilizzo di contraccettivi orali combinati sono stati riportati casi di trombosi alla retina. Se si verifica una non spiegabile parziale o completa perdita della vista, l'insorgenza di proptosi o diplopia, papilledema o lesioni vascolari della retina, l'uso del contraccettivo orale combinato deve essere interrotto e deve essere valutata immediatamente la causa.

### ***Cefalea***

La comparsa o l'esacerbazione di emicrania o lo sviluppo di cefalea con la caratteristica che è ricorrente, persistente e di grave entità, costituiscono situazioni che richiedono l'interruzione del contraccettivo orale combinato e la valutazione della causa.

### ***Effetti sul metabolismo dei lipidi e dei carboidrati***

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

Donne con ipertrigliceridemia o storia familiare di questa condizione possono presentare un aumentato rischio di pancreatite qualora assumano contraccettivi orali combinati. Un'intolleranza al glucosio è stata segnalata nelle pazienti che utilizzano contraccettivi orali combinati. Benché i contraccettivi orali combinati possano influenzare la resistenza periferica all'insulina e la tolleranza al glucosio, non vi è prova della necessità di un aggiustamento del regime terapeutico nelle pazienti diabetiche che usano contraccettivi orali combinati. Tuttavia durante l'assunzione del contraccettivo orale combinato le pazienti diabetiche o con un'intolleranza al glucosio devono essere attentamente seguite.

Una ridotta percentuale di donne, durante l'assunzione di un contraccettivo orale combinato, presenta delle modifiche dei valori dei lipidi. Nelle donne con dislipidemie non controllate deve essere preso in considerazione un metodo contraccettivo non ormonale. Donne con ipertrigliceridemia o storia familiare di

questa condizione possono presentare un aumentato rischio di pancreatite qualora assumano contraccettivi orali combinati.

### ***Livelli dei folati***

I livelli sierici dei folati possono essere diminuiti dalla terapia contraccettiva orale combinata. Questo potrebbe avere un'importanza clinica se la donna iniziasse una gravidanza poco tempo dopo l'interruzione del contraccettivo orale combinato.

### ***Ritenzione dei liquidi***

I contraccettivi orali combinati devono essere prescritti con cautela alle donne le cui condizioni mediche potrebbero essere aggravate dalla ritenzione dei liquidi.

### ***Pressione sanguigna***

L'uso dei contraccettivi orali è controindicato in donne con storia di ipertensione, o con malattie correlate all'ipertensione o malattie renali.

Nelle donne con ipertensione, storia di ipertensione o malattie connesse all'ipertensione, un altro metodo contraccettivo può essere preferibile. Benché in molte donne che assumono contraccettivi orali combinati sia stato riscontrato un lieve innalzamento della pressione sanguigna, un aumento clinicamente rilevante è evento raro.

Non è stata stabilita una relazione tra impiego di contraccettivi orali combinati ed ipertensione.

Tuttavia, durante l'uso di un contraccettivo ormonale combinato si raccomanda un attento monitoraggio e, qualora si verifica ipertensione clinicamente significativa, il medico deve far sospendere l'assunzione del contraccettivo orale combinato e trattare l'ipertensione.

### ***Patologie dell'intestino***

Associati all'impiego di contraccettivo orale combinato sono stati riportati morbo di Crohn e colite ulcerosa.

### ***Disturbi della sfera emotiva***

L'umore depresso e la depressione sono effetti indesiderati ben noti dell'uso di contraccettivi ormonali (vedere paragrafo 4.8). La depressione può essere grave ed è un fattore di rischio ben noto per il comportamento suicidario e il suicidio. Alle donne va consigliato di contattare il medico in caso di cambiamenti d'umore e sintomi depressivi, anche se insorti poco dopo l'inizio del trattamento.

Le donne che durante l'assunzione dei contraccettivi orali combinati, diventano significativamente depresse devono interrompere il trattamento ed utilizzare un metodo contraccettivo alternativo per determinare se tale sintomo è farmaco-correlato. Donne con storia di depressione devono essere tenute sotto stretto controllo e il trattamento deve essere sospeso se si presenta depressione grave.

### ***Sanguinamenti irregolari***

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

Se le emorragie irregolari persistono o si manifestano dopo cicli precedentemente regolari, si deve prendere in considerazione un'eziologia non ormonale e, per escludere patologie maligne o una gravidanza, devono essere attuate misure diagnostiche adeguate, che possono comprendere un raschiamento.

Se sono state escluse patologie, l'uso continuativo del contraccettivo ormonale combinato o il passaggio ad un'altra formulazione può risolvere il problema.

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

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

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

Nelle donne con angioedema ereditario, gli estrogeni esogeni possono indurre o aggravare i sintomi dell'angioedema.

### **Riduzione o perdita dell'efficacia**

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

Preparazioni a base di *Hypericum perforatum* non dovrebbero essere assunte in concomitanza con medicinali contenenti contraccettivi orali, digossina, teofillina, carbamazepina, fenobarbital, fenitoina a causa del rischio di un decremento dei livelli plasmatici e di diminuzione dell'efficacia terapeutica di contraccettivi orali, digossina, teofillina, carbamazepina, fenobarbital, fenitoina (vedere paragrafo 4.5).

### **Ridotto controllo del ciclo**

Con tutti gli estroprogestinici orali possono verificarsi perdite ematiche irregolari (spotting o sanguinamenti da rottura), specialmente nei primi mesi d'uso. Quindi, la valutazione di eventuali perdite ematiche irregolari acquista significato dopo un periodo di adattamento di circa tre cicli di trattamento. Se le perdite ematiche irregolari persistono o si presentano dopo cicli precedentemente normali, è necessario considerare cause non ormonali ed è indicato prendere adeguate misure diagnostiche per escludere forme maligne o una gravidanza. Tali misure diagnostiche possono includere una biopsia.

In alcune donne può non verificarsi un sanguinamento da sospensione del contraccettivo durante i giorni di pausa. Se l'estroprogestinico orale è stato assunto secondo le indicazioni riportate nel paragrafo 4.2, è improbabile che la paziente sia incinta. Tuttavia, se l'estroprogestinico orale non è stato assunto secondo le indicazioni prima della mancata mestruazione da sospensione, oppure se sono mancate due mestruazioni, è necessario escludere una gravidanza prima di proseguire l'uso dell'estroprogestinico orale.

### **Informazioni su alcuni eccipienti**

Questo medicinale contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

Questo medicinale contiene saccarosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, da malassorbimento di glucosio-galattosio, da insufficienza di sucralasi-isomaltasi, non devono assumere questo medicinale.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente "senza sodio".

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

Nota: devono essere consultate le informazioni riguardanti la prescrizione di medicinali concomitanti per identificare potenziali interazioni.

##### ***Effetti di altri medicinali su BRILLEVE***

Le interazioni con altri medicinali che inducono gli enzimi microsomiali, determinando un aumento della clearance degli ormoni sessuali, possono portare a emorragie da rottura e/o insuccesso del metodo contraccettivo.

L'induzione enzimatica può essere già osservata dopo qualche giorno di trattamento. L'induzione

enzimatica massimale si osserva generalmente entro poche settimane. Dopo l'interruzione della

terapia l'induzione enzimatica può persistere per circa 4 settimane.

Le donne sottoposte a trattamenti con uno di questi medicinali devono temporaneamente adottare, oltre al contraccettivo orale combinato un metodo di barriera o un altro metodo di contraccezione.

Il metodo di barriera deve essere usato per tutto il tempo di assunzione concomitante e nei 28 giorni successivi alla sospensione della terapia.

Se la somministrazione del medicinale concomitante prosegue anche dopo la fine di una confezione di contraccettivo orale combinato, la successiva confezione dello stesso dovrà essere iniziata senza osservare il consueto intervallo libero da pillola.

In letteratura sono state segnalate le seguenti interazioni:

*Sostanze che aumentano la clearance dei COC (efficacia diminuita dei COC tramite induzione enzimatica) per esempio:*

- Fenitoina, barbiturici primidone, carbamazepina, rifampicina, rifabutina ed esistono sospetti anche per ossicarbamazepina, topiramato, felbamato, griseofulvina e prodotti contenenti "Erba di S. Giovanni" (*Hypericum perforatum*).
- Preparazioni a base di *Hypericum perforatum* non dovrebbero essere somministrate contemporaneamente a contraccettivi orali, in quanto si potrebbe avere una perdita dell'efficacia anticoncezionale. Sono state riportate gravidanze indesiderate e ripresa del ciclo mestruale. Ciò a seguito dell'induzione degli enzimi responsabili del metabolismo dei medicinali da parte delle preparazioni a base di *Hypericum perforatum*. L'effetto di induzione può persistere per almeno 2 settimane dopo l'interruzione del trattamento con prodotti a base di *Hypericum perforatum*.

*Sostanze con effetto variabile sulla clearance dei COC, per esempio:*

Quando sono somministrati con contraccettivi orali combinati, alcuni inibitori delle proteasi HIV/HCV (ad es. ritonavir) e inibitori della trascrittasi inversa non nucleosidici (ad es. nevirapina) possono aumentare o diminuire le concentrazioni plasmatiche di estrogeni e progestinici. Questi cambiamenti possono essere clinicamente rilevanti in alcuni casi.

*Sostanze che riducono la clearance dei contraccettivi orali combinati (inibitori enzimatici):*

Le concentrazioni plasmatiche di estrogeno, di progestinico o di entrambi possono essere aumentate da inibitori potenti o moderati del CYP3A4 come antifungini azolici (ad esempio itraconazolo, voriconazolo, fluconazolo), verapamil, macrolidi (ad esempio claritromicina, eritromicina), diltiazem e succo di pompelmo.

È stato dimostrato che dosi di Etoricoxib da 60 a 120 mg/die aumentano le concentrazioni plasmatiche di etinilestradiolo del 37% e del 60%rispettivamente quando assunte in concomitanza con un contraccettivo ormonale combinato contenente 0,035 mg di etinilesteradiolo.

*Effetti dei COC su altri medicinali*

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

### **Associazioni sconsigliate**

Modafinil: rischio di riduzione dell'efficacia contraccettiva durante il trattamento e per il ciclo successivo alla sospensione del trattamento.

### **Associazioni da valutare**

In caso di trattamento a lungo termine con induttori degli enzimi epatici, viene raccomandato di aumentare la dose di steroidi contraccettivi. Se un dosaggio elevato di contraccettivo orale non è indicato o sembra insoddisfacente o inaffidabile, per esempio in caso di irregolarità del ciclo, si deve raccomandare l'impiego di un altro metodo contraccettivo.

Flunarizina: rischio di galattorrea a causa dell'aumentata sensibilità del tessuto mammario alla prolattina dovuta all'azione della flunarizina.

La somministrazione di un contraccettivo ormonale contenente etinilestradiolo determina un debole aumento della concentrazione plasmatica dei substrati del CYP3A4 (ad es. midazolam), mentre le concentrazioni plasmatiche dei substrati del CYP1A2 (es. teofillina, melatonina e tizanidina) e substrati del CYP2C19 (ad es. omeprazolo) possono aumentare considerevolmente.

In vitro, l'etinilestradiolo è un inibitore reversibile del CYP2C19, CYP1A1 e CYP1A2 oltre che un inibitore irreversibile di CYP3A4/5, CYP2C8 e CYP2J2.

### **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).

Perciò, le utilizzatrici di BRILLEVE devono passare ad un metodo alternativo di contraccezione (esempio contraccettivo con solo progestinico o metodi non ormonali) prima di iniziare la terapia con questi regimi di associazione. i BRILLEVE

può essere ripreso 2 settimane dopo la fine del trattamento con questi regimi di associazione.

### **Altre forme di interazione**

#### Esami di laboratorio

L'impiego di contraccettivi orali può influenzare alcuni esami di laboratorio, tra i quali parametri biochimici della funzionalità epatica, tiroidea corticosurrenalica e renale, livelli plasmatici delle proteine di trasporto, per esempio della globulina legante i corticosteroidi e delle frazioni lipido/lipoproteiche, parametri del metabolismo glucidico, della coagulazione e della fibrinolisi. Le variazioni rientrano, in genere, nel range dei valori normali di laboratorio.

### **4.6. Gravidanza e allattamento**

#### Gravidanza

Il medicinale non è indicato durante la gravidanza.

Se si verifica una gravidanza durante l'utilizzo di BRILLEVE, bisogna interrompere il trattamento.

Estesi studi epidemiologici non hanno rilevato alcun aumento del rischio di malformazioni alla nascita

di bambini nati da donne che avevano fatto uso di contraccettivi orali anteriormente alla gravidanza, né di effetti teratogenici in caso di assunzione accidentale di contraccettivi orali durante la gravidanza

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

Finora, nell'uso clinico, e diversamente dal dietilstilbestrolo, i risultati di numerosi studi epidemiologici consentono di considerare ridotto il rischio di malformazioni con estrogeni somministrati all'inizio della gravidanza, da soli o in associazione.

Inoltre, i rischi relativi alla differenziazione sessuale del feto (in particolare femminile), che sono stati descritti con i primi progestinici altamente androgenomimetici, non possono essere estrapolati ai più recenti progestinici (come quello impiegato in questa specialità medicinale), che sono marcatamente meno, o per nulla, androgenomimetici.

Di conseguenza la scoperta di una gravidanza in una paziente che assume un'associazione estroprogestinica non giustifica l'aborto.

#### Allattamento

L'allattamento al seno può essere influenzato dai contraccettivi orali combinati, in quanto essi

possono ridurre la quantità e modificare la composizione del latte materno. L'uso dei contraccettivi

orali combinati deve perciò essere sconsigliato fino al termine dell'allattamento.

Piccole quantità di

steroidi contraccettivi e/o dei loro metaboliti possono essere escrete nel latte ma non vi è prova che

ciò danneggi la salute del bambino.

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

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare e di usare macchinari.

Nessun effetto sulla capacità di guidare e di usare macchinari sono stati osservati nelle utilizzatrici di

contraccettivi orali.

#### 4.8. Effetti indesiderati

##### Descrizione di alcune reazioni avverse

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

Effetti indesiderati che sono stati riportati nelle utilizzatrici di contraccettivi orali combinati

L'uso dei contraccettivi ormonali combinati è stato associato con:

- un aumento del rischio di neoplasia intraepiteliale della cervice uterina e di carcinoma della cervice uterina
- un aumento del rischio di una diagnosi di cancro al seno
- un aumento del rischio di tumori epatici benigni (ad esempio iperplasia nodulare focale, adenoma epatico)

I contraccettivi orali combinati possono peggiorare una patologia preesistente alla cistifellea e possono accelerare lo sviluppo di questa malattia in donne precedentemente asintomatiche.

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Comuni (&gt; 1/100, &lt; 1/10)</b>	<b>Non Comuni (&gt; 1/1.000 e &lt; 1/100)</b>	<b>Rari (&gt; 1/10.000, &lt; 1.000)</b>
Disturbi del sistema immunitario			Reazioni di ipersensibilità
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Ritenzione di fluidi	
Disturbi psichiatrici	Stati depressivi, alterazione dell'umore	Diminuzione della libido	Aumento della libido
Patologie del sistema nervoso	Mal di testa	emicrania	
Patologie dell'occhio			Intolleranza alle lenti a contatto
Patologie vascolari			Tromboembolismo venoso (TEV), tromboembolismo arterioso (TEA)
Patologie gastrointestinali	Nausea, dolore addominale	Vomito, diarrea	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Rash, orticaria	Eritema nodoso, eritema multiforme
Patologie del sistema riproduttivo e della mammella	Dolore al seno, tensione mammaria	Ipertrofia del seno	Secrezione vaginale, secrezione mammaria
Esami diagnostici	Aumento di peso		Diminuzione di peso

Si è utilizzato il termine più appropriato MedDRA per descrivere una specifica reazione. Sinonimi e condizioni collegate non sono nella lista, ma devono essere prese in considerazione.

Nelle donne con angioedema ereditario gli estrogeni esogeni possono indurre o aggravare i sintomi dell'angioedema.

Vi è un incrementato rischio di tromboembolia venosa (TEV) per tutte le donne che usino un contraccettivo orale combinato. Per informazioni sulle differenze di rischio tra i contraccettivi orali combinati (vedere paragrafo 4.4).

I seguenti effetti indesiderati sono stati riportati nelle donne che utilizzano contraccettivi orali combinati:

- Effetti indesiderati relativamente rari che però richiedono la sospensione del trattamento:
  - accidenti tromboembolici arteriosi (in particolare infarto miocardico, accidente cerebrovascolare);
  - accidenti tromboembolici venosi (flebite, embolia polmonare);
  - ipertensione, coronaropatia;
  - iperlipidemia (ipertrigliceridemia e/o ipercolesterolemia);
  - mastodinia grave, mastopatia benigna;
  - esacerbazione dell'epilessia;
  - adenoma epatico, ittero colestatico;
  - cloasma.
- Effetti indesiderati più comuni che non richiedono in genere la sospensione del trattamento, ma per le quali si può considerare l'uso di un'associazione contraccettiva orale alternativa:
  - pesantezza alle gambe;
  - emorragie intermestruali, oligomenorrea, amenorrea.
- Raramente:
  - disturbi cutanei (acne, seborrea, ipertricosi, rash).
- Altri effetti indesiderati: litiasi biliare.
- Effetti alla sospensione del trattamento: amenorrea post-trattamento

Quando si interrompe il trattamento si può osservare amenorrea con assenza di ovulazione (che si manifesta più frequentemente in donne con precedenti irregolarità del ciclo). In genere, questa si risolve spontaneamente. Se si protrae, prima di ogni ulteriore prescrizione, sono consigliabili indagini sulla possibilità di disturbi ipofisari.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

### **4.9. Sovradosaggio**

Non sono stati riportati effetti negativi gravi dovuti a sovradosaggio. In questa circostanza possono presentarsi sintomi quali nausea, vomito e, nelle donne, emorragia da sospensione. L'emorragia da sospensione può verificarsi anche nelle ragazze prima del menarca, se assumono accidentalmente il medicinale. Non vi sono antidoti ed un ulteriore eventuale trattamento deve essere sintomatico.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1. Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: contraccettivi orali sistemici; Associazioni fisse estro-progestiniche.

Codice ATC: G03AA10

L'effetto contraccettivo di BRILLEVE si basa sull'interazione di diversi fattori, i più importanti dei quali si ritiene siano l'inibizione dell'ovulazione e le modificazioni del muco cervicale.

I contraccettivi orali combinati agiscono mediante la soppressione delle gonadotropine. Benché il meccanismo primario di quest'azione è l'inibizione dell'ovulazione, altre alterazioni includono il cambiamento del muco cervicale (che aumenta la difficoltà dello sperma di entrare nell'utero) e il cambiamento dell'endometrio (che riduce la probabilità dell'impianto).

Quando i contraccettivi orali combinati sono assunti costantemente e correttamente, la probabile percentuale di insuccesso è dello 0,1%; comunque nella pratica comune, la percentuale di insuccesso per tutti i contraccettivi orali è del 5%. L'efficacia della maggior parte dei metodi contraccettivi dipende dal loro uso corretto. L'insuccesso del metodo è più probabile se sono dimenticate delle compresse dei contraccettivi orali combinati.

I seguenti benefici di tipo non-contraccettivo correlati all'utilizzo dei contraccettivi orali combinati sono supportati da studi epidemiologici che hanno largamente utilizzato formulazioni contenenti dosi superiori a 35 mcg di etinilestradiolo o 50 mcg di mestranolo.

## 5.2. Proprietà farmacocinetiche

### • **Gestodene**

#### Assorbimento

Il gestodene, somministrato oralmente, viene assorbito rapidamente e completamente. I livelli massimi sierici di 4 ng/ml sono raggiunti circa dopo 1 ora dopo somministrazione orale. La biodisponibilità è di circa il 99%.

#### Distribuzione

Il gestodene è legato all'albumina sierica e alla globulina legante l'ormone sessuale (SHBG). Solo 1-2% della concentrazione totale è presente come steroide libero, circa il 50-70% è legato specificatamente alle SHBG. L'aumento delle SHBG, indotto dall'etinilestradiolo, influenza il rapporto di gestodene legato alle proteine del siero, causando un aumento della frazione legata alle SHBG e una diminuzione della frazione legata all'albumina. Il volume apparente di distribuzione del gestodene è di circa 0,7 l/kg.

#### Metabolismo

Il gestodene è completamente metabolizzato dalla via metabolica degli steroidi. La clearance metabolica dal siero è di circa 0,8 ml/min/kg. Quando il gestodene viene somministrato con etinilestradiolo, non sono stati trovati interazioni dirette.

#### Eliminazione

I livelli sierici del gestodene diminuiscono in due fasi. La fase terminale è caratterizzata da un'emivita di circa 12-15 ore. Il gestodene non è eliminato in forma modificata. I suoi metaboliti sono eliminati nelle feci e nell'urina in un rapporto di circa 6 a 4. L'emivita dell'escrezione dei metaboliti è circa 1 giorno.

#### Condizioni allo Stato Stazionario

La farmacocinetica del gestodene è influenzata dai livelli di SHBG, che aumentano di circa 3 volte

quando viene somministrato con l'etinilestradiolo. A seguito dell'assunzione giornaliera del farmaco i livelli sierici aumentano di circa quattro volte raggiungendo uno stato stazionario durante la seconda metà del ciclo di trattamento.

- **Etinilestradiolo**

Assorbimento

L'etinilestradiolo, somministrato oralmente, viene assorbito rapidamente e completamente. I livelli massimi sierici, corrispondenti a 80 pg/ml, sono raggiunti entro 1-2 ore dopo l'assunzione. Durante l'assorbimento ed il primo passaggio nel fegato, l'etinilestradiolo è ulteriormente metabolizzato, con il risultato di una biodisponibilità orale media del 45% circa, con grandi variazioni individuali di circa 20-65%.

Distribuzione

L'etinilestradiolo è legato principalmente, ma non specificatamente, all'albumina sierica (circa il 98%) ed induce un aumento nella concentrazione sierica delle SHBG. E' stato riportato che il volume apparente di distribuzione è di circa 2,8-8,6 l/kg.

Metabolismo

L'etinilestradiolo è soggetto a coniugazione presistemica sia nella mucosa dell'intestino sia nel fegato. L'etinilestradiolo è metabolizzato principalmente mediante l'idrossilazione aromatica, ma vengono formati una grande varietà di metaboliti idrossilati e metilati, questi sono presenti come metaboliti liberi e come coniugati con glucuronidi e solfati. La clearance metabolica dell'etinilestradiolo è tra 2,3-7 ml/min/kg.

Eliminazione

I livelli sierici dell'etinilestradiolo diminuiscono in due fasi caratterizzate da emivite di circa 1 ora e di circa 10-20 ore, rispettivamente. L'etinilestradiolo non è eliminato in forma modificata, i metaboliti dell'etinilestradiolo vengono eliminati nelle feci e nell'urina in rapporto di circa 4 a 6. L'emivita di escrezione dei metaboliti è di circa 1 giorno.

Condizioni allo Stato Stazionario

In accordo con l'emivita variabile della fase di disposizione terminale dal siero e dall'assunzione giornaliera, lo stato stazionario dei livelli sierici di etinilestradiolo sono raggiunti dopo circa una settimana.

### **5.3. Dati preclinici di sicurezza**

Gli studi di tossicità a lungo termine con dosi ripetute per la valutazione di una possibile attività oncogena non rivelano potenzialità tumorigena nel caso di uso terapeutico del preparato nell'uomo.

Si deve comunque tenere presente che gli steroidi sessuali possono promuovere la crescita di alcuni tessuti e tumori ormono-dipendenti.

Gli studi di tossicità animale per la valutazione del rischio nell'uomo sono stati eseguiti sia su ciascun componente del preparato, l'etinilestradiolo ed il gestodene, sia sulla loro associazione.

Studi di tossicità acuta non hanno indicato alcun rischio di effetti indesiderati acuti in casi di ingestione accidentale di multipli della dose contraccettiva giornaliera.

Nessun effetto che potrebbe indicare un rischio inaspettato per l'uomo è stato osservato durante gli studi di tollerabilità sistemica dopo somministrazione ripetuta.

Gli studi di embriotossicità e teratogenicità dell'etinilestradiolo e la valutazione negli animali degli effetti dell'associazione sulla fertilità, lo sviluppo fetale, l'allattamento ed il comportamento riproduttivo della prole non hanno dato indicazione di un rischio di reazioni avverse nell'uomo a seguito dell'uso appropriato del prodotto. Studi in vitro e in vivo condotti con etinilestradiolo e gestodene non hanno evidenziato un potenziale mutageno.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1. Elenco degli eccipienti**

#### Nucleo della compressa

Calcio edetato disodico  
Magnesio stearato  
Povidone K-25  
Amido di mais  
Lattosio monoidrato  
Acqua purificata

#### Rivestimento della compressa

Povidone 90 F  
Macrogol 6000  
Talco  
Calcio Carbonato  
Saccarosio  
Cera di lignite  
Acqua purificata

### **6.2. Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3. Periodo di validità**

36 mesi

### **6.4. Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.

Conservare il blister nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

### **6.5. Natura e contenuto del contenitore**

Blister in PVC/Alluminio.  
Confezioni da 1x21 compresse rivestite.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Sandoz SpA  
L.go U. Boccioni 1  
21040 Origgio (VA)

## **8. NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

"30 microgrammi + 75 microgrammi compresse rivestite "21 compresse in blister PVC/Al  
AIC n. 039894023

**9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 25/07/2013

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco