

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Cemisiana 0,03 mg/2 mg compresse rivestite con film.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa bianca attiva contiene 0,030 mg di etinilestradiolo e 2 mg di dienogest.

Eccipiente con effetto noto

Ogni compressa bianca attiva contiene 58 mg di lattosio (come monoidrato).

Ogni compressa verde placebo contiene 53 mg di lattosio (come monoidrato).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Le compresse attive sono bianche, rotonde, rivestite con film con un diametro approssimativo di 5,0 mm.

Le compresse placebo sono verdi, rotonde, rivestite con film con un diametro approssimativo di 5,0 mm.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Come prendere Cemisiana

Le compresse devono essere prese ogni giorno all'incirca alla stessa ora, se necessario con un po' d'acqua, seguendo l'ordine indicato sul blister. Assumere una compressa al giorno per 28 giorni consecutivi. Ogni blister successivo deve essere iniziato dopo un intervallo di 7 giorni di assunzione delle compresse placebo verdi, durante il quale di norma compare l'emorragia da interruzione. L'emorragia da interruzione di solito inizia il 2-3 giorni dopo l'assunzione dell'ultima compressa attiva bianca e potrebbe non essere terminato prima dell'inizio del blister successivo.

Come iniziare Cemisiana

- Nessun utilizzo di un contraccettivo ormonale (durante il mese precedente)

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

- Passaggio da un altro contraccettivo orale combinato

La donna deve iniziare a prendere Cemisiana preferibilmente il giorno dopo l'ultima compressa contenente gli ormoni del precedente contraccettivo orale combinato, ma non più tardi del giorno dopo il consueto intervallo libero da pillola o del giorno dopo l'ultima compressa di placebo del precedente contraccettivo orale combinato.

- Passaggio da un anello vaginale o un cerotto transdermico

La donna deve iniziare a prendere Cemisiana preferibilmente il giorno della rimozione dell'ultimo anello o cerotto del ciclo di trattamento, ma al più tardi il giorno in cui è prevista l'applicazione successiva.

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

La donna può passare in qualsiasi giorno a Cemisiana dalla pillola a base di solo progestinico (da un impianto o da uno IUS deve farlo il giorno della sua rimozione, mentre da un sistema iniettabile il giorno nel quale sarebbe prevista l'iniezione successiva), ma in tutti questi casi per i primi 7 giorni di assunzione delle compresse attive bianche deve usare un metodo di barriera aggiuntivo.

- Dopo un aborto nel primo trimestre

La donna può iniziare l'assunzione immediatamente. In questo caso, non è necessario utilizzare un metodo contraccettivo aggiuntivo.

- Dopo un parto o dopo un aborto nel secondo trimestre

La donna deve iniziare il trattamento tra il 21° e il 28° giorno dopo il parto o dopo un aborto nel secondo trimestre. Se la somministrazione inizia più tardi, occorre consigliare alla donna l'utilizzo di un metodo di barriera aggiuntivo per i primi 7 giorni di trattamento. Tuttavia, se nel frattempo la donna ha avuto rapporti sessuali, prima di iniziare la terapia con il contraccettivo orale combinato deve essere esclusa una gravidanza, oppure la donna deve attendere il primo ciclo mestruale.

Per le donne che allattano al seno, vedere il paragrafo 4.6.

Gestione delle compresse attive bianche dimenticate

Se il ritardo nell'assunzione di una compressa attiva bianca è **inferiore alle 12 ore**, la protezione contraccettiva non è ridotta. La donna deve assumere la compressa appena se ne ricorda e deve assumere le compresse successive alla solita ora.

Se il ritardo nell'assunzione di una compressa attiva bianca è **superiore alle 12 ore**, la protezione contraccettiva può essere ridotta. Nel caso di mancata assunzione delle compresse valgono le due seguenti regole di base:

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

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

Settimana 1

La donna deve assumere la compressa attiva bianca dimenticata non appena se ne ricorda, anche se ciò comporta l'assunzione di due compresse contemporaneamente. Deve quindi continuare ad assumere le compresse attive bianche al solito orario. Inoltre, per i successivi 7 giorni deve essere adottato un metodo di barriera, come il profilattico. Se nei 7 giorni precedenti si è avuto un rapporto sessuale, deve essere presa in considerazione la possibilità di una gravidanza. Quanto maggiore è il numero di compresse attive bianche dimenticate e più tale dimenticanza è vicina alla fase di assunzione delle compresse placebo verdi, tanto più elevato è il rischio di gravidanza.

Settimana 2

La donna deve assumere l'ultima compressa attiva bianca dimenticata non appena se ne ricorda, anche se ciò comporta l'assunzione di due compresse contemporaneamente. Deve quindi continuare ad assumere le compresse attive bianche regolarmente all'orario previsto. Se le compresse attive bianche sono state assunte in modo corretto nei 7 giorni precedenti la prima compressa dimenticata, non è necessario adottare altri metodi contraccettivi supplementari. Tuttavia, se ha dimenticato più di una compressa attiva bianca, si deve raccomandare l'impiego di precauzioni aggiuntive per 7 giorni.

Settimana 3

Il rischio di ridotta affidabilità contraccettiva è maggiore considerata l'imminenza dell'intervallo di 7 giorni di assunzione delle compresse placebo verdi. Tuttavia, modificando lo schema di assunzione delle compresse attive bianche, si può ancora prevenire la riduzione della protezione contraccettiva. Adottando una delle due seguenti opzioni, non è pertanto necessario adottare misure contraccettive supplementari, a condizione che nei 7 giorni precedenti la dimenticanza della prima compressa attiva bianca, la donna abbia assunto correttamente tutte le compresse attive bianche. In caso contrario, deve seguire la prima delle due opzioni seguenti ed adottare anche misure contraccettive supplementari nei 7 giorni seguenti.

1. La donna deve assumere l'ultima compressa attiva bianca dimenticata non appena se ne ricorda, anche se ciò comporta l'assunzione di due compresse contemporaneamente. Deve quindi continuare ad assumere le compresse regolarmente all'orario previsto. Deve iniziare il blister successivo subito dopo l'assunzione dell'ultima compressa attiva bianca. Invece di prendere le compresse placebo verdi, deve iniziare a prendere le compresse attive bianche dal blister successivo. È improbabile che la donna abbia un'emorragia da interruzione fino alla fine del secondo blister, tuttavia, nei giorni di assunzione delle compresse attive bianche, possono presentarsi spotting o emorragia da rottura.
2. Si può anche consigliare alla donna di interrompere l'assunzione delle compresse attive bianche del blister in uso. Deve quindi assumere le compresse placebo verdi per 7 giorni, compresi i giorni in cui sono state dimenticate le compresse, e successivamente continuare con un nuovo blister.

Se la donna ha dimenticato di prendere delle compresse attive bianche e, nella fase di assunzione delle compresse placebo verdi, non ha emorragia da interruzione, deve essere presa in considerazione l'eventualità di una gravidanza.

Consigli in caso di disturbi gastro-intestinali

In caso di disturbi gastro-intestinali gravi, l'assorbimento può essere incompleto e devono essere adottate misure contraccettive supplementari. In caso di vomito entro 3-4 ore dall'assunzione di una compressa attiva bianca, deve essere assunta quanto prima una nuova compressa. Se passano più di 12 ore, si applicano le stesse istruzioni relative alla dimenticanza delle compresse attive bianche, come illustrato nel paragrafo 4.2 "Gestione delle compresse attive bianche dimenticate". Se la donna non

vuole modificare il consueto schema posologico di assunzione delle compresse attive bianche, deve prelevare la(e) compressa(e) bianca(he) attiva(e) aggiuntiva(e) da un altro blister.

Come posticipare un'emorragia da interruzione

Per ritardare una mestruazione, la donna deve continuare con un altro blister di Cemisiana senza prendere le compresse placebo verdi. L'estensione può essere proseguita per il tempo desiderato fino alla fine del secondo blister. Durante tale estensione la donna può presentare emorragia da rottura o spotting. L'assunzione regolare di Cemisiana deve riprendere dopo il consueto intervallo di 7 giorni di assunzione delle compresse placebo verdi.

Per spostare le mestruazioni ad un altro giorno della settimana rispetto a quello in cui si verificano con il presente schema posologico, si può consigliare alla donna di abbreviare il successivo intervallo di assunzione delle compresse placebo verdi per i giorni desiderati. Quanto più breve sarà questo intervallo, tanto maggiore sarà la possibilità che non si presenti emorragia da interruzione e si verifichino perdite ematiche da rottura e spotting durante il blister successivo (come quando si vuole ritardare la mestruazione).

Indicazione "acne"

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

Ulteriori informazioni su popolazioni speciali

Bambini e adolescenti

Cemisiana è indicata solo dopo il menarca.

Pazienti anziani

Non applicabile. Cemisiana non è indicata dopo la menopausa.

Pazienti con compromissione epatica

Cemisiana è controindicato nelle donne con disturbi epatici gravi. Vedere anche paragrafo 4.3.

Pazienti con compromissione renale

L'uso di Cemisiana nelle pazienti con funzione renale compromessa non è stato specificatamente studiato. I dati disponibili non suggeriscono alcuna modifica del trattamento in questa popolazione di pazienti.

Modo di somministrazione

Uso orale

4.3 Controindicazioni

I contraccettivi ormonali combinati (COC) non devono essere usati nelle seguenti condizioni. Nel caso in cui una di tali condizioni si presenti per la prima volta durante l'uso del COC, il medicinale deve essere sospeso immediatamente.

- Presenza o rischio di tromboembolia venosa (TEV)
 - Tromboembolia venosa – TEV in corso (con assunzione di anticoagulanti) o pregressa (ad es. trombosi venosa profonda [TVP] o embolia polmonare [EP])
 - Predisposizione ereditaria o acquisita nota alla tromboembolia venosa, come resistenza alla 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
- Pancreatite in atto o pregressa se associata ad ipertrigliceridemia grave
- Malattia epatica grave in atto o pregressa, fino a quando i valori della funzione epatica non siano tornati alla normalità
- Tumori epatici (benigni o maligni) in atto o pregressi
- Patologie maligne accertate o sospette dipendenti dagli ormoni sessuali (ad es. degli organi genitali o della mammella)
- Sanguinamento vaginale non diagnosticato
- Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Cemisiana è controindicato per l'uso concomitante con medicinali che contengono ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir (vedere paragrafi 4.4 e 4.5)

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Avvertenze

Nel caso in cui fosse presente una delle condizioni o uno dei fattori di rischio menzionati sotto, l'idoneità di Cemisiana deve essere discussa con la donna.

In caso di peggioramento o di prima comparsa di uno qualsiasi di queste condizioni o di questi fattori di rischio, la donna deve rivolgersi al medico per determinare se l'uso di Cemisiana debba essere interrotto.

In caso di TEV o TEA sospetta o accertata, l'uso del COC deve essere interrotto. Nel caso in cui si inizi una terapia anticoagulante, deve essere adottato un idoneo metodo contraccettivo alternativo a causa della teratogenicità della terapia anticoagulante (cumarinici).

- Disturbi della circolazione sanguigna

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

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

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

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

Dati epidemiologici limitati suggeriscono che il rischio di TEV associato a COC contenenti dienogest possa essere simile al rischio associato a COC contenenti levonorgestrel.

Questo 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.

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.

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

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).

Cemisiana 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 rischio-beneficio sia negativo, non si deve prescrivere un COC (vedere paragrafo 4.3).

Tabella: Fattori di rischio di TEV

Fattore di rischio	Commento
Obesità (indice di massa corporea (IMC) superiore a 30 kg/m ²)	Il rischio aumenta considerevolmente all'aumentare dell'IMC. Particolarmente importante da considerare se sono presenti anche altri fattori di rischio.
Immobilizzazione prolungata, interventi chirurgici maggiori, interventi chirurgici di qualsiasi tipo a gambe o pelvi, interventi neurochirurgici o trauma maggiore	In queste situazioni è consigliabile interrompere l'uso del cerotto/della pillola/dell'anello (in caso di interventi elettivi almeno quattro settimane prima) e non riavviarlo fino a due settimane dopo la ripresa completa della mobilità. Per evitare gravidanze indesiderate si deve utilizzare un altro metodo contraccettivo. Se Cemisiana non è stato interrotto prima, deve essere preso in considerazione un trattamento antitrombotico.
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	
Anamnesi familiare positiva (tromboembolia venosa in un fratello o un genitore, specialmente in età relativamente giovane, cioè prima dei 50 anni).	Se si sospetta una predisposizione ereditaria, la donna deve essere inviata a uno specialista per un parere prima di decidere l'assunzione di qualsiasi COC.

Altre condizioni mediche associate a TEV	Cancro, lupus eritematoso sistemico, sindrome emolitica uremica, malattie intestinali infiammatorie croniche (malattia di Crohn o colite ulcerosa) e anemia falciforme.
Età avanzata	In particolare al di sopra dei 35 anni

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

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

Sintomi di TEV (trombosi venosa profonda ed embolia polmonare)

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

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

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

I sintomi di embolia polmonare (EP) possono includere:

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

Alcuni di questi sintomi (come "mancanza di respiro" e "tosse") sono aspecifici e possono essere interpretati erroneamente come eventi più comuni o meno gravi (ad es. infezioni delle vie respiratorie). Altri segni di occlusione vascolare possono includere: dolore improvviso, gonfiore o colorazione blu pallida di un'estremità.

Se l'occlusione ha luogo nell'occhio i sintomi possono variare da offuscamento indolore della vista fino a perdita della vista. Talvolta la perdita della vista avviene quasi immediatamente.

Rischio di tromboembolia arteriosa (TEA)

Studi epidemiologici hanno associato l'uso dei COC ad 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). Cemisia 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 rischio-beneficio sia negativo, non si deve prescrivere un COC (vedere paragrafo 4.3).

Tabella: Fattori di rischio di TEA

Fattore di rischio	Commento
Età avanzata	In particolare al di sopra dei 35 anni
Fumo	Alle donne deve essere consigliato di non fumare se desiderano usare un COC. Alle donne di età superiore a 35 anni che continuano a fumare deve essere vivamente consigliato l'uso di un metodo contraccettivo diverso.

Ipertensione	
Obesità (indice di massa corporea (IMC) superiore a 30 kg/m ²)	Il rischio aumenta considerevolmente all'aumentare dell'IMC. Particolarmente importante nelle donne con altri fattori di rischio.
Anamnesi familiare positiva (tromboembolia arteriosa in un fratello o un genitore, specialmente in età relativamente giovane, cioè prima dei 50 anni).	Se si sospetta una predisposizione ereditaria, la donna deve essere inviata a uno specialista per un parere prima di decidere l'assunzione di qualsiasi COC.
Emicrania	Un aumento della frequenza o della gravità dell'emicrania durante l'uso di COC (che può essere prodromico di un evento cerebrovascolare) può rappresentare un motivo di interruzione immediata.
Altre condizioni mediche associate ad eventi vascolari avversi	Diabete mellito, iperomocisteinemia, valvulopatia e fibrillazione atriale, dislipoproteinemia e lupus eritematoso sistemico.

Sintomi di TEA

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

I sintomi di accidente 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.

- Tumori

In alcuni studi epidemiologici è stato riportato un aumentato rischio di cancro della cervice nelle utilizzatrici di contraccettivi orali combinati per lunghi periodi, ma è tuttora controverso in che misura questo risultato sia attribuibile agli effetti confondenti dovuti al comportamento sessuale e ad altri fattori come il papilloma virus umano (HPV).

Una meta-analisi di 54 studi epidemiologici ha evidenziato che le donne che usano correntemente contraccettivi orali combinati hanno un rischio relativo lievemente superiore (RR=1,24) di avere diagnosticato un cancro della mammella. L'eccesso di rischio scompare gradualmente nel corso dei 10 anni successivi all'interruzione del contraccettivo orale combinato ritornando simile al rischio basale legato all'età. Poiché il cancro della mammella è raro nelle donne al di sotto dei 40 anni, il numero di

casi in più di cancro della mammella diagnosticati in donne che usano o che hanno usato recentemente contraccettivi orali combinati è modesto in rapporto al rischio complessivo di cancro della mammella.

Nelle donne che assumono contraccettivi orali combinati sono stati riportati tumori epatici benigni e maligni. In casi isolati, questi tumori hanno provocato emorragia intra-addominale che ha messo la paziente in pericolo di vita.

Se una donna che assume contraccettivi orali combinati dovesse presentare forte dolore nella parte alta dell'addome, ingrossamento epatico o segni indicativi di emorragia intra-addominale, nella diagnosi differenziale deve essere presa in considerazione la possibilità di un tumore epatico.

I tumori maligni possono essere pericolosi per la vita o possono avere un esito fatale.

- Altre patologie

Le donne con ipertrigliceridemia o con un'anamnesi familiare di ipertrigliceridemia possono essere a maggior rischio di pancreatite quando usano contraccettivi orali combinati.

Sebbene in molte pazienti che assumono contraccettivi orali combinati sono stati osservati modesti aumenti della pressione arteriosa, un incremento clinicamente significativo è raro. Se, in corso di trattamento con un contraccettivo orale combinato si sviluppa ipertensione clinica persistente, si consiglia al medico di sospendere il contraccettivo orale combinato e trattare l'ipertensione. Dove considerato appropriato, l'uso di contraccettivi orali combinati può essere ripreso se con la terapia antipertensiva si raggiungono i valori pressori nella norma. Se, durante l'uso di un contraccettivo orale combinato in una donna precedentemente ipertesa, valori costanti di pressione arteriosa alta o un aumento significativo della pressione arteriosa non rispondono adeguatamente al trattamento anti-ipertensivo, il contraccettivo orale combinato deve essere sospeso.

È stato segnalato che le seguenti condizioni possono verificarsi o peggiorare sia con la gravidanza sia con l'uso di contraccettivi orali combinati, ma le prove di un'associazione sono dubbie: ittero e/o prurito associato a colestasi, calcoli biliari, porfiria, lupus eritematoso sistemico, sindrome emolitico-uremica, corea di Sydenham, herpes gestazionario, perdita della capacità uditiva connessa a otosclerosi.

Nelle donne con angioedema ereditario i prodotti contenenti estrogeni possono indurre o aggravare i sintomi di angioedema.

I disturbi nella funzione epatica acuti o cronici possono richiedere l'interruzione del contraccettivo orale combinato fino a quando i valori della funzione epatica non si sono normalizzati. La recidiva di ittero colestatico e/o di prurito associato a colestasi che si sono già manifestati durante la gravidanza o durante l'uso precedente di ormoni sessuali steroidei richiede l'interruzione del trattamento con il contraccettivo orale combinato.

Aumenti delle ALT

Durante gli studi clinici con pazienti trattati per le infezioni da virus di epatite C (HCV) con i medicinali contenenti ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir con o senza ribavirina, gli aumenti delle transaminasi (ALT) maggiori di 5 volte il limite superiore della norma (LSN) erano significativamente più frequenti nelle donne che utilizzavano medicinali contenenti etinilestradiolo, come i contraccettivi ormonali combinati (COC) (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

Sebbene i contraccettivi orali combinati possano avere un effetto sulla resistenza periferica all'insulina e alla tolleranza al glucosio, non vi è evidenza della necessità di modificare il regime terapeutico nelle diabetiche che utilizzano contraccettivi orali combinati a basso dosaggio (contenenti < 0.05 mg di etinilestradiolo). Tuttavia, le donne diabetiche devono essere tenute sotto attenta osservazione, particolarmente nelle prime fasi dell'uso di un contraccettivo orale combinato.

Durante l'uso di contraccettivi orali combinati è stato segnalato un peggioramento della depressione endogena, dell'epilessia, del morbo di Crohn e della colite ulcerosa.

Occasionalmente può comparire cloasma, in particolare nelle donne con anamnesi di cloasma gravidico. Durante l'uso dei contraccettivi orali combinati le pazienti con tendenza a sviluppare cloasma devono evitare l'esposizione al sole e ai raggi ultravioletti.

Questo medicinale contiene 58 mg di lattosio per ogni compressa bianca attiva e 53 mg di lattosio per ogni compressa placebo verde. Le pazienti affette da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

Esami/visite mediche

Prima di iniziare o riprendere l'uso di Cemisiana 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 Cemisiana rispetto ad altri COC, i sintomi di TEV e TEA, i fattori di rischio noti e cosa fare in caso di sospetta trombosi.

La donna deve anche essere informata della necessità di leggere attentamente il foglio illustrativo e di seguirne i consigli. La frequenza e il tipo di esami devono basarsi sulle linee guida stabilite e devono adattarsi alla singola donna.

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

Riduzione dell'efficacia

L'efficacia dei contraccettivi orali combinati può diminuire in caso, per esempio, di mancata assunzione di compresse (vedere paragrafo 4.2), disturbi gastrointestinali (vedere paragrafo 4.2) o somministrazione contemporanea di altri medicinali (vedere paragrafo 4.5).

Ridotto controllo del ciclo

Con tutti i contraccettivi orali combinati possono verificarsi sanguinamenti vaginali irregolari (spotting o emorragia da rottura), specialmente nei primi mesi d'uso. Pertanto, la valutazione di eventuali sanguinamenti irregolari ha significato solo dopo un periodo di assestamento di circa tre cicli di trattamento.

Se i sanguinamenti irregolari persistono o si manifestano dopo cicli precedentemente regolari, si deve prendere in considerazione una eziologia non ormonale e devono essere attuate misure diagnostiche adeguate per escludere forme maligne o una gravidanza. Tali misure possono includere il raschiamento.

In alcune donne può non verificarsi emorragia da interruzione durante la fase di assunzione delle compresse placebo verdi. Se il contraccettivo orale combinato è stato assunto secondo le indicazioni riportate nel paragrafo 4.2, è improbabile che la donna sia incinta. Tuttavia, se precedentemente alla prima mancata emorragia da interruzione il contraccettivo orale combinato non è stato assunto secondo le indicazioni, oppure se non si sono verificate due emorragie da interruzione, è necessario escludere una gravidanza prima di proseguire l'uso del contraccettivo orale combinato.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Nota: devono essere consultate le informazioni prescrittive dei medicinali concomitanti per identificare possibili interazioni.

Effetti di altri medicinali su Cemisiana

Possono verificarsi interazioni con medicinali che inducono gli enzimi microsomiali, che possono risultare in un aumento della clearance degli ormoni sessuali e che possono causare emorragie da interruzione e/o l'insuccesso del metodo contraccettivo.

Gestione

L'induzione enzimatica si osserva già dopo pochi giorni di trattamento. L'induzione enzimatica massima si osserva generalmente entro poche settimane. Dopo la sospensione della terapia l'induzione enzimatica può persistere per circa 4 settimane.

Trattamento a breve termine

Le donne trattate con medicinali che provocano l'induzione enzimatica devono adottare temporaneamente un metodo contraccettivo di barriera in aggiunta al contraccettivo orale combinato. Il metodo di barriera deve essere usato per tutta la durata della somministrazione del medicinale concomitante e nei 28 giorni successivi la sospensione del trattamento. Se la somministrazione del medicinale concomitante continua oltre il termine di assunzione delle compresse contenute nella confezione del contraccettivo orale combinato, le compresse placebo devono essere eliminate e la confezione successiva di contraccettivo orale combinato deve essere iniziata subito.

Trattamento a lungo termine

Alle donne in trattamento a lungo termine con sostanze che inducono gli enzimi epatici, si raccomanda di utilizzare un altro metodo contraccettivo non ormonale affidabile.

Sostanze che aumentano la clearance dei contraccettivi orali combinati (diminuita efficacia dei contraccettivi orali combinati per effetto dell'induzione enzimatica), ad esempio:

Barbiturici, bosentan, carbamazepina, fenitoina, primidone, rifampicina e i medicinali per l'HIV ritonavir, nevirapina ed efavirenz e potenzialmente anche felbamato, griseofulvina, oxcarbazepina, topiramato e i prodotti contenenti il rimedio erboristico Erba di S. Giovanni (*Hypericum perforatum*).

Sostanze con effetti variabili sulla clearance dei contraccettivi orali combinati, ad esempio:

Quando somministrate in associazione con i contraccettivi orali combinati, molte combinazioni di inibitori della proteasi di HIV e inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa, comprese le combinazioni con inibitori dell'HCV, possono aumentare o diminuire la concentrazione plasmatica di estrogeni o progestinici. L'effetto netto di questi cambiamenti può essere clinicamente rilevante in alcuni casi.

Pertanto, si devono consultare le informazioni prescrittive dei farmaci per HIV/HCV assunte in associazione con i contraccettivi orali combinati per identificare potenziali interazioni ed eventuali raccomandazioni correlate. In caso di dubbio, le donne in trattamento con inibitori della proteasi o con inibitori non-nucleosidici della trascrittasi inversa devono adottare un metodo contraccettivo di barriera aggiuntivo.

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

La rilevanza clinica di potenziali interazioni con inibitori enzimatici non è nota. La somministrazione concomitante di inibitori potenti del CYP3A4 può aumentare le concentrazioni plasmatiche di estrogeni o progestinici o di entrambi.

Dosi di etoricoxib da 60 a 120 mg/die hanno mostrato di aumentare le concentrazioni plasmatiche di etinilestradiolo da 1,4 a 1,6 volte, rispettivamente, se assunti in concomitanza con un contraccettivo ormonale combinato contenente 0,035 mg di etinilestradiolo.

Effetti di Cemisia su altri medicinali

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

Tuttavia, sulla base dei dati in vitro, l'inibizione degli enzimi CYP da parte di dienogest è improbabile alla dose terapeutica.

I dati clinici suggeriscono che l'etinilestradiolo inibisce la clearance dei substrati del CYP1A2 portando a un debole (ad esempio teofillina) o moderato (ad esempio tizanidina) aumento della loro concentrazione plasmatica.

Altre forme di interazione

Interazioni farmacodinamiche

L'uso concomitante con medicinali che contengono ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir, con o senza ribavirina, può incrementare il rischio di aumenti delle ALT (vedere paragrafi 4.3 e 4.4). Pertanto coloro che usano Cemisiana devono passare ad un metodo alternativo di contraccezione (ad esempio: contraccezione solo progestinica o metodi non ormonali) prima di iniziare la terapia con questo regime di combinazione. Cemisiana può essere riassunta 2 settimane dopo la fine del trattamento con questo regime di combinazione

Esami di laboratorio

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Cemisiana non è indicato durante la gravidanza.

Se durante l'uso con Cemisiana si dovesse verificare una gravidanza, il medicinale deve essere interrotto immediatamente.

Ampi studi epidemiologici non hanno evidenziato alcun aumento del rischio di difetti alla nascita nei bambini nati da donne che hanno assunto contraccettivi orali combinati prima della gravidanza, né effetti teratogeni in seguito all'assunzione accidentale di pillole contraccettive durante la gravidanza.

Gli studi nell'animale hanno evidenziato effetti indesiderati durante la gravidanza e l'allattamento (vedere paragrafo 5.3). Sulla base di questi dati sugli animali, un effetto avverso dovuto all'azione ormonale dei principi attivi non può essere esclusa. Tuttavia, l'esperienza generale con i contraccettivi orali combinati durante la gravidanza non ha fornito evidenza che tali effetti indesiderati effettivamente si verificano nell'uomo.

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

Allattamento

L'allattamento può essere influenzato dai contraccettivi orali combinati, in quanto questi possono diminuire la quantità e modificare la composizione del latte materno. Modeste quantità di steroidi ad azione contraccettiva e/o dei loro metaboliti possono essere escrete nel latte materno. Tali quantità possono avere effetti sul bambino. Quindi, la donna che allatta al seno non deve assumere Cemisiana fino a quando non ha completato lo svezzamento del neonato.

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

Non ci sono studi sugli effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Non sono stati osservati effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari nelle utilizzatrici di contraccettivi orali combinati.

4.8 Effetti indesiderati

Le frequenze delle reazioni avverse riportate negli studi clinici (n = 4.942) con etinilestradiolo/dienogest come contraccettivo orale e come trattamento di donne con acne moderata che non avevano controindicazioni per i contraccettivi orali e dopo il fallimento di adeguate terapie topiche, sono riassunti nella tabella che segue. All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Le frequenze sono definite come comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$), non comune (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) e raro (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$). Reazioni avverse al farmaco aggiuntive identificate solo durante la sorveglianza post-marketing, e per le quali la frequenza non può essere definita, sono elencate sotto "non nota".

Classificazione per sistemi e organi (MedDRA v.12.0)	Comune	Non comune	Raro	Non nota
Infezioni ed infestazioni		Vaginite/vulvovaginite, candidosi vaginale o altre infezioni vulvovaginali da fungo	Salpingooforite, infezione delle vie urinarie, cistite, mastite, cervicite, infezioni da fungo, candidosi, herpes orale, influenza, bronchite, sinusite, infezioni delle vie aeree superiori, infezioni virali	
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)			Leiomioma uterino, lipoma della mammella	
Patologie del sistema emolinfopoietico			Anemia	
Disturbi del sistema immunitario			Ipersensibilità	
Patologie endocrine			Virilismo	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Aumento dell'appetito	Anoressia	
Disturbi psichiatrici		Umore depresso	Depressione, disturbi mentali, insonnia, disturbi del sonno, aggressione	Modificazioni dell'umore, libido aumentata o diminuita
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Capogiro, emicrania	Ictus ischemico, disturbi cerebrovascolari, distonia	

Patologie dell'occhio			Secchezza oculare, irritazione agli occhi, oscillopsia, compromissione visiva	Intolleranza alle lenti a contatto
Patologie dell'orecchio e del labirinto			Improvvisa perdita dell'udito, tinnito, vertigine, deficit dell'udito	
Patologie cardiache			Disturbi cardiovascolari, tachicardia ²	
Patologie vascolari		Iperensione, ipotensione	Tromboembolismo venoso (TEV), tromboembolismo arterioso (TEA), embolia polmonare, tromboflebiti, ipertensione diastolica, deregolazione circolatoria ortostatica, vampate di calore, vene varicose, disturbi venosi, dolore alle vene	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			Asma, iperventilazione	
Patologie gastrointestinali		Dolore addominale ³ , nausea, vomito, diarrea	Gastrite, enterite, dispepsia	
Patologia della cute e del tessuto sottocutaneo		Acne alopecia, rash ⁴ , prurito ⁵	Dermatite allergica, dermatite atopica/neurodermatite, eczema, psoriasi, iperidrosi, cloasma, alterazioni della pigmentazione/iperpigmentazione, seborrea, forfora, irsutismo, disturbo cutaneo, reazione cutanea, pelle a buccia d'arancia, nevo a forma di ragno	Orticaria, eritema nodoso, eritema multiforme
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo			Dolore alla schiena, disturbi muscoloscheletrici, mialgia, dolore alle estremità	
Patologie dell'apparato	Dolore al seno ⁶	Sanguinamento mestruale	Displasia cervicale, cisti annessiali	Secrezione mammaria

riproduttivo e della mammella		irregolare ⁷ , metrorragia ⁸ , aumento del volume mammario ⁹ , edema mammario, dismenorrea, secrezione genitale/vaginale, cisti ovariche, dolore pelvico	uterine, dolore degli annessi uterini, cisti al seno, mastopatia fibrocistica, dispareunia, galattorrea, alterazioni mestruali	
Patologie congenite, familiari e genetiche			Manifestazioni di mammella accessoria asintomatica	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Astenia ¹⁰	Dolore toracico, edema periferico, patologia simil-influenzale, infiammazione, ipertensione, irritabilità	Ritenzione di liquidi
Esami diagnostici		Aumento del peso	Aumento dei trigliceridi nel sangue, ipercolesterolemia, riduzione del peso, oscillazioni di peso	

² inclusa velocità cardiaca accelerata

³ incluso dolore al quadrante addominale superiore e inferiore, fastidio/gonfiore addominale.

⁴ incluso esantema maculare

⁵ incluso prurito generalizzato

⁶ inclusi fastidio mammario e dolorabilità mammaria

⁷ incluse menorragia, ipomenorrea, oligomenorrea e amenorrea

⁸ consistente in emorragia vaginale e metrorragia

⁹ incluso aumento di dimensione e gonfiore della mammella

¹⁰ incluse astenia e indisposizione generale

Per descrivere un determinato effetto indesiderato, sono stati elencati i termini MedDRA più adatti a ciascun caso. Sinonimi o malattie correlate non sono elencate, ma devono essere prese in considerazione.

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, tale rischio è discusso più dettagliatamente nel paragrafo 4.4.

Nelle utilizzatrici di contraccettivi orali combinati sono state segnalate le seguenti reazioni avverse gravi, discusse nel paragrafo 4.4:

Tumori

- La frequenza di diagnosi di cancro al seno è leggermente aumentata tra le utilizzatrici di contraccettivi orali. Poiché il cancro al seno è raro nelle donne sotto i 40 anni di età il numero di casi in eccesso è ridotto in rapporto al rischio complessivo di cancro al seno. Il rapporto di causalità con l'uso dei contraccettivi orali combinati non è noto.
- Tumori del fegato (benigni e maligni)

- Cancro cervicale

Altre condizioni

- donne con ipertrigliceridemia (aumento del rischio di pancreatite durante l'uso di contraccettivi orali combinati)
- ipertensione
- insorgenza o aggravamento di condizioni per le quali l'associazione con l'uso di contraccettivi orali combinati non è dimostrata: ittero e/o prurito correlato a colestasi, formazione di calcoli biliari, porfiria, lupus eritematoso sistemico, sindrome emolitico-uremica, corea di Sydenham, herpes gestationis, perdita dell'udito correlata a otosclerosi
- nelle donne con angioedema ereditario gli estrogeni esogeni possono indurre o aggravare i sintomi dell'angioedema
- disturbi della funzionalità epatica
- variazioni nella tolleranza al glucosio o effetto sulla resistenza periferica all'insulina
- malattia di Crohn, colite ulcerosa.
- cloasma

Interazioni

Emorragia da rottura e/o fallimento contraccettivo possono derivare da interazioni di altri farmaci (induttori enzimatici) con contraccettivi orali (vedere paragrafo 4.5).

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 www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa.

4.9 Sovradosaggio

La tossicità acuta orale di etinilestradiolo e dienogest è molto bassa. Se, per esempio, un bambino prende più compresse di Cemisiana contemporaneamente, i sintomi tossici sono improbabili come risultato. I sintomi che possono verificarsi in tal caso sono: nausea, vomito e sanguinamento inatteso. Sanguinamento vaginale può manifestarsi nelle ragazze giovani prima del loro primo ciclo mestruale, in caso assumano questo medicinale per errore. Un trattamento specifico non è normalmente richiesto. Fornire, se necessario, una terapia di supporto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: progestinici ed estrogeni, combinazioni fisse.
Codice ATC: G03AA

Tutti i metodi contraccettivi ormonali hanno un tasso di fallimento molto basso, se assunti in base alle indicazioni. Il tasso di fallimento può essere più alto se non vengono presi secondo le istruzioni (ad esempio dimenticanza della pillola).

Negli studi clinici condotti con etinilestradiolo/dienogest il seguente indice di Pearl è stato calcolato: Unadjusted Pearl Index: 0,454 (superiore al 95% del limite di confidenza: 0,701) Adjusted Pearl Index: 0,182 (superiore al 95% del limite di confidenza: 0,358).

Cemisiana è un contraccettivo orale combinato contenente etinilestradiolo e dienogest come progestinico.

L'effetto contraccettivo di Cemisiana è basato sull'interazione di vari fattori; i più importanti dei quali sono considerati l'inibizione dell'ovulazione e le modifiche della secrezione cervicale.

Dienogest è un derivato del noretisterone, con un'affinità *in vitro* 10-30 volte più bassa per il recettore progestinico rispetto ad altri progestinici sintetici. *In vivo* i dati su animali hanno dimostrato una forte attività progestinica e antiandrogena. Dienogest non ha una significativa attività androgenica, mineralcorticoide o glucocorticoide *in vivo*.

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

Con l'uso dei contraccettivi orali combinati a dosaggio superiore (50 mcg etinilestradiolo) il rischio di cancro endometriale e ovarico è ridotto. Resta da confermare se questo valga anche per i contraccettivi orali combinati a dosaggio più basso.

L'effetto antiandrogeno della combinazione di etinilestradiolo e dienogest si basa, tra l'altro, sulla riduzione della concentrazione di androgeni nel siero. In uno studio multicentrico con etinilestradiolo/dienogest, è possibile dimostrare un miglioramento essenziale dei sintomi dell'acne da lieve a moderata, così come un effetto favorevole sulla seborrea.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

- **Etinilestradiolo**

Assorbimento

In seguito alla somministrazione orale, l'etinilestradiolo è rapidamente e completamente assorbito. Il picco delle concentrazioni sieriche di circa 67 pg/ml viene raggiunto entro 1,5-4 ore.

Durante l'assorbimento e l'effetto di primo passaggio nel fegato, l'etinilestradiolo è ampiamente metabolizzato, portando ad una biodisponibilità orale media di circa il 44%.

Distribuzione

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

Biotrasformazione

L'etinilestradiolo è soggetto a coniugazione pre-sistemica nella mucosa dell'intestino tenue e nel fegato. L'etinilestradiolo è metabolizzato principalmente dall'ossidrilazione aromatica, per cui si formano vari metaboliti idrossilati e metilati, che sono rilevabili come metaboliti liberi o in forma coniugata con glucuronidi o solfati. La clearance è di circa 2,3-7 ml/min/kg.

Eliminazione

I livelli sierici di etinilestradiolo diminuiscono in due fasi, che sono caratterizzate da un'emivita di circa 1 ora e 10-20 ore, rispettivamente. L'etinilestradiolo non è escreto in forma immodificata, i metaboliti dell'etinilestradiolo vengono escreti con un rapporto urina/bile di 4:6. L'emivita dell'escrezione dei metaboliti è di circa un giorno.

Condizioni allo stato stazionario

Le condizioni allo stato stazionario vengono raggiunte durante la seconda metà del ciclo terapeutico quando i livelli sierici di etinilestradiolo sono circa 2 volte maggiori rispetto alla singola dose.

- **Dienogest**

Assorbimento

Dienogest viene assorbito rapidamente e completamente dopo somministrazione orale. Le concentrazioni plasmatiche al picco di 51 ng/ml vengono raggiunte entro 2,5 ore dall'ingestione di una singola dose di dienogest. In combinazione con l'etinilestradiolo è stata dimostrata una biodisponibilità assoluta del 96%.

Distribuzione

Dienogest si lega alla albumina sierica e non si lega alla SHBG o alla globulina legante i corticosteroidi (CBG). Circa il 10% delle concentrazioni sieriche totali del farmaco è presente come steroide libero, mentre il 90% non si lega in maniera specifica all'albumina. L'aumento di SHBG indotto da etinilestradiolo non influenza il legame di dienogest alle proteine del siero. Dienogest ha un volume apparente di distribuzione di 37-45 l.

Biotrasformazione

Dienogest è metabolizzato principalmente tramite idrossilazione e coniugazione con formazione di metaboliti per lo più endocrinologicamente inattivi. Questi metaboliti sono rapidamente eliminati dal plasma; pertanto nel plasma umano non possono essere rilevati metaboliti importanti ad azione del dienogest immodificato. La clearance totale dopo somministrazione di una dose singola (Cl/F) è di 3,6 l/ore.

Eliminazione

I livelli sierici di dienogest diminuiscono con un'emivita nell'intervallo di circa 9 ore. Solo quantità trascurabili di dienogest vengono escreti per via renale in forma immodificata. Dopo una dose orale di 0,1 mg per kg di peso corporeo (BW), il rapporto di escrezione renale/fecale è 3,2. Circa l'86% della dose somministrata viene eliminata in 6 giorni, di cui la maggior parte, 42%, viene eliminata principalmente con le urine nelle prime 24 ore.

Condizioni allo stato stazionario

La farmacocinetica di dienogest non è influenzata dai livelli plasmatici di SHBG. A seguito di assunzione giornaliera, i livelli sierici di dienogest vengono aumentati di 1,5 volte e lo stato stazionario viene raggiunto dopo circa 4 giorni di somministrazione.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi preclinici con etinilestradiolo e dienogest hanno confermato gli effetti estrogenici e progestagenici previsti.

I dati preclinici non hanno rivelato rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno e tossicità riproduttiva. Tuttavia, va tenuto presente che gli steroidi sessuali possono promuovere la crescita di alcuni tessuti e tumori ormono-dipendenti.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Compresa attiva bianca

Nucleo della compresa

Lattosio monoidrato

Magnesio stearato

Amido di mais

Povidone K-30

Film di rivestimento

Ipromellosa 2910

Macrogol 400

Titanio diossido (E171).

Compresa placebo verde

Nucleo della compressa

Lattosio monoidrato

Magnesio stearato

Amido di mais

Povidone k-30

Silice colloidale anidra

Film di rivestimento

Ipromellosa 2910

Triacetina

Polisorbato 80

Titanio diossido (E171)

FD & C Blue 2 pigmento di alluminio (E132)

Ferro ossido giallo (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister PVC/PVDC/Alluminio, confezioni (21 compresse attive + 7 compresse placebo) contenenti 1x28, 3x28, 4x28 e 6x28 compresse rivestite con film.

Il blister potrebbe essere inserito in una bustina.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sandoz S.p.A.

L.go U. Boccioni 1

21040 Origgio (VA)

Italia

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

AIC n. 044581015 - "0,030 MG/2MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 28 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL

AIC n. 044581027 - "0,030 MG/2MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 3X28 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL

AIC n. 044581041 - "0,030 MG/2 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 4X28 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVD/AL

AIC n. 044581039 - "0,030 MG/2MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 6X28 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 15/07/2017

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

|

Agenzia Italiana del Farmaco