RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Etinilestradiolo e gestodene ALFRA 15 microgrammi/60 microgrammi compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Gestodene ……. 60 mcg
Etinilestradiolo …….. 15 mcg
Per ogni compressa giallo-pallida rivestita con film (compressa attiva).
Eccipienti: lattosio.

Le compresse bianche rivestite con film non contengono alcun principio attivo (placebo)
Eccipienti: lattosio.

Per una lista completa di eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film.

La compressa attiva è giallo-pallida, rivestita con film, rotonda con facce convesse.
La compressa di placebo è bianca, rotonda con facce convesse.

04. INFORMAZIONI CLINICHE

04.1 Indicazioni terapeutiche

Contraccezione ormonale orale.

04.2 Posologia e modo di somministrazione

Assumere con regolarità e senza interruzione una compressa al giorno, alla stessa ora, per 28 giorni consecutivi (una compressa giallo-pallida attiva nei primi 24 giorni e una compressa bianca inattiva nei 4 giorni seguenti), senza alcun intervallo tra una confezione e l'altra. L'emorragia da sospensione inizia normalmente 2 – 3 giorni dopo l'assunzione dell'ultima compressa attiva e può persistere anche oltre l'inizio della nuova confezione.

Come iniziare ETINILESTRADIOLO e GESTODENE ALFRA

- Nessun trattamento contraccettivo ormonale nel mese precedente:
  assumere la prima compressa il 1° giorno di mestruazione.

- Passaggio da un altro contraccettivo orale combinato:

La donna deve cominciare ETINILESTRADIOLO E GESTODENE ALFRA il giorno dopo l'ultima compressa attiva del suo precedente contraccettivo orale combinato.

- Passaggio da un contraccettivo a base di solo progestinico (minipillola, preparati iniettivi, impianto):

La donna può cambiare in qualsiasi momento se proviene dalla minipillola, e deve cominciare l'assunzione di ETINILESTRADIOLO E GESTODENE ALFRA il giorno successivo. Nel caso di un impianto l'assunzione di ETINILESTRADIOLO E GESTODENE ALFRA deve cominciare nello stesso giorno nel quale l'impianto viene rimosso o, nel caso di un iniettabile, nel giorno in cui dovrebbe essere praticata la successiva iniezione. In tutti questi casi la donna deve essere avvertita di usare anche un metodo contraccettivo non ormonale di supporto per i primi sette giorni d'assunzione delle compresse.

- *Dopo un aborto al primo trimestre:*

La donna può iniziare ETINILESTRADIOLO E GESTODENE ALFRA immediatamente. Non sono necessarie ulteriori misure contraccettive.

- *Dopo un parto o un aborto al secondo trimestre:*

Poiché il periodo immediatamente successivo al parto è associato ad un aumentato rischio di tromboembolismo, l'assunzione di contraccettivi orali combinati non deve cominciare prima del 21°-28° giorno dopo il parto o dopo un aborto al secondo trimestre. La donna deve essere avvertita di utilizzare anche un metodo contraccettivo non ormonale di supporto nei primi 7 giorni d'assunzione delle compresse. Tuttavia, se nel frattempo, si fossero avuti rapporti sessuali, prima di iniziare effettivamente l'assunzione del contraccettivo orale combinato, si deve escludere una gravidanza o si deve attendere la comparsa della prima mestruazione

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Per le donne che allattano al seno, vedere sezione 4.6.

Dimenticanza di una o più compresse:

La sicurezza contraccettiva può diminuire se si dimenticano le compresse giallo-pallido, in particolare se la dimenticanza si verifica durante i primi giorni del ciclo di trattamento.

- Se ci si accorge di aver dimenticato di assumere una compressa giallo-pallido **entro 12 ore** dall'ora consueta, è necessario prenderla immediatamente e proseguire il trattamento normalmente, assumendo la compressa successiva, alla solita ora.

- Se ci si accorge di aver dimenticato di assumere una compressa giallo-pallida **oltre 12 ore** dall'ora consueta, la protezione contraccettiva non è più assicurata. L'ultima compressa dimenticata deve essere assunta immediatamente, anche se ciò significasse assumere due compresse lo stesso giorno ed il trattamento contraccettivo orale continuato fino alla fine della confezione calendario, ricorrendo nello stesso tempo anche ad un metodo contraccettivo non ormonale alternativo (preservativo, spermicidi, ecc.) per i successivi 7 giorni. Se i 7 giorni, nei quali è richiesto un metodo contraccettivo alternativo, andassero al di là dell'ultima compressa attiva della confezione che si sta utilizzando, occorrerà iniziare la nuova confezione il giorno successivo quello dell'assunzione dell'ultima compressa attiva della confezione che si sta utilizzando e tutte le compresse inattive vanno eliminate. E' improbabile che l'utilizzatrice abbia una emorragia da sospensione fino all'intervallo durante la quale si assumono le compresse placebo della seconda confezione, però può avere spotting o emorragie da rottura. Qualora alla fine della seconda confezione non si presentasse una emorragia da sospensione, prima di ricominciare ad assumere le compresse occorre escludere la possibilità di una gravidanza.

Errori nell'assunzione di una o più compresse bianche non hanno conseguenze, sempre che l'intervallo tra l'ultima compressa giallo-pallida della confezione calendario in uso e la prima compressa giallo-pallida della confezione calendario successiva non sia superiore a 4 giorni.

<u>In caso di insorgenza di disturbi gastrointestinali:</u>
L'insorgenza di disturbi digestivi intercorrenti, come vomito o diarrea intensa, entro quattro ore dall'assunzione della compressa può rendere temporaneamente inefficace il metodo e tali evenienze devono essere affrontate nello stesso modo della dimenticanza della compressa per meno di 12 ore. Le compresse supplementari devono essere prese dalla confezione di riserva. Se questi episodi dovessero ripetersi per parecchi giorni, si deve ricorrere a un metodo contraccettivo non ormonale alternativo, (preservativo, spermicida, ecc.), fino all'inizio della confezione calendario successiva.

4.3 Controindicazioni
Questo medicinale è controindicato nei seguenti casi:
- ipersensibilità nei confronti di uno qualunque dei principi attivi o a uno qualsiasi degli eccipienti
- accidenti trombembolici arteriosi o patologia tromboembolica arteriosa in anamnesi
- accidenti tromboembolici venosi o patologia tromboembolica venosa in anamnesi come trombosi venosa profonda ed embolia polmonare
- predisposizione ereditaria o acquisita per trombosi venosa o arteriosa
- patologia cerebrovascolare o patologia coronarica arteriosa
- ipertensione non controllata
- valvulopatia
- disturbi del ritmo trombogenici
- anamnesi di emicrania con sintomi neurologici focali, quali aura
- diabete complicato da micro- o macroangiopatia
- carcinoma mammario accertato o sospetto
- carcinoma dell'endometrio o altra neoplasia estrogeno-dipendente accertata o sospetta
- adenoma o carcinoma epatico o patologia epatica in atto, finché i test di funzionalità epatica non sono ritornati nella normalità
- sanguinamento genitale non diagnosticato.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

<u>RISCHIO DI MALATTIA TROMBOEMBOLICA ARTERIOSA E VENOSA</u>

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Prima di prescrivere associazioni contraccettive orali, è necessario escludere sistematicamente la presenza di fattori di rischio di malattia tromboembolica arteriosa e venosa tenendo conto delle controindicazioni e delle precauzioni per l'uso.

La terapia deve essere interrotta se si presentano sintomi premonitori di imminenti complicazioni: cefalee intense e insolite, disturbi visivi, pressione arteriosa elevata, segni clinici di flebite ed embolia polmonare.

1. <u>Rischio di tromboembolia VENOSA</u>

L'uso di qualsiasi contraccettivo orale di tipo combinato comporta un aumento del rischio di tromboembolia venosa (TEV) rispetto al non uso. L'eccesso di rischio di TEV è massimo durante il primo anno di assunzione in una donna che inizi ad assumere un contraccettivo orale combinato per la prima volta. Questo rischio aumentato è inferiore rispetto al rischio di TEV associato con la gravidanza che è stimato in 60 casi per 100.000 gravidanze. La TEV risulta fatale nell'1-2% dei casi.

In diversi studi epidemiologici è stato osservato che donne che utilizzano contraccettivi orali combinati contenenti etinilestradiolo, per lo più al dosaggio di 30 µg, ed un progestinico come il gestodene hanno un aumentato rischio di TEV rispetto alle donne che usano contraccettivi orali di tipo combinato contenenti meno di 50 µg di etinilestradiolo e il progestinico levonorgestrel.

Per prodotti contenenti 30 µg di etinilestradiolo in combinazione con desogestrel o gestodene in confronto a quelli contenenti meno di 50 µg di etinilestradiolo e levonorgestrel, è stato stimato che il rischio relativo complessivo di TEV è compreso tra 1,5 e 2,0. L'incidenza di TEV per contraccettivi orali combinati contenenti desogestrel o gestodene è di circa 30-40 casi per 100.000 anni-donna di utilizzo, vale a dire 10-20 casi aggiuntivi ogni 100.000 anni-donna di utilizzo in confronto a levonorgestrel. L'impatto del rischio relativo sul numero di casi aggiuntivi sarebbe massimo nel corso del primo anno in cui una donna utilizzi per la prima volta un contraccettivo orale combinato, quando il rischio di TEV è massimo per tutti i contraccettivi orali combinati.

Per i contraccettivi orali combinati contenenti meno di 20 µg di etinilestradiolo in combinazione a desogestrel o gestodene, come Etinilestradiolo e gestodene Alfra, non sono disponibili dati sul rischio di tromboembolia venosa in paragone ad altri contraccettivo orali combinati

- I fattori di rischio di tromboembolismo venoso sono:
  - *Obesità* (indice di massa corporea ≥ 30 Kg/m²);
  - *Intervento chirurgico, immobilizzazione prolungata, periodo successivo al parto e dopo aborto al secondo trimestre*: in caso di *intervento chirurgico preventivato*, il trattamento con associazioni contraccettive orali combinate deve essere interrotto un mese prima dell'intervento stesso e fino a completa ripresa della mobilità.
  - Il trattamento deve anche essere sospeso in caso di immobilizzazione prolungata. Alcune *trombofilie ereditarie o acquisite*: in caso di *precedenti familiari di malattia tromboembolica venosa* (che abbia colpito uno o più parenti prima dei 50 anni d'età) o di anamnesi positiva di trombofilia acquisita può essere utile ricercare eventuali anomalie in grado di favorire la trombosi venosa prima di prescrivere un contraccettivo estroprogestinico.
  - *Età avanzata*.

    Non c'è consenso circa il ruolo delle vene varicose e della tromboflebite superficiale nella tromboembolia venosa.

2. <u>Rischio di tromboembolia ARTERIOSA</u>

Studi epidemiologici hanno associato l'uso di contraccettivi orali combinati con un aumentato rischio di tromboembolismo arterioso (infarto miocardico e accidenti cerebrovascolari compreso attacco ischemico transitorio).

- I dati disponibili sul rischio di infarto miocardico non consentono di concludere che tale rischio sia diverso tra le utilizzatrici di contraccettivi orali combinati di seconda e terza generazione.

- Il rischio tromboembolico arterioso associato all'uso dei contraccettivi orali combinati aumenta con l'età e con il fumo; pertanto alle donne che utilizzano contraccettivi orali deve essere consigliato di non fumare, specialmente le donne che hanno più di 35 anni e usano i contraccettivi orali combinati devono smettere di fumare.

- Altri fattori di rischio di tromboembolia arteriosa sono:

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016

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

Agenzia Italiana del Farmaco

* *alcuni disturbi cardiovascolari*: ipertensione, coronaropatie, valvulopatie, aritmie trombogene, diabete; fattori che costituiscono controindicazioni (vedere "Controindicazioni"); dislipidemie.
* *emicrania:* un aumento nella frequenza e intensità di emicrania, che può essere prodromo di eventi cerebrovascolari, giustifica un'immediata sospensione del contraccettivo orale combinato.
* *età*: il rischio di trombosi arteriosa aumenta con l'età; dopo i 35 anni il rapporto rischio/beneficio di questa contraccezione deve essere rivalutato paziente per paziente.
* *alcune trombofilie ereditarie o acquisite:* storia familiare positiva (trombosi arteriosa in parenti ad un'età relativamente precoce).
* *obesità*

TUMORI GINECOLOGICI
Una meta-analisi dei dati di 54 studi internazionali ha evidenziato un rischio leggermente più alto di diagnosi di tumore del seno tra le utilizzatrici di contraccettivi orali. Tale aumento del rischio non sembra dipendere dalla durata del trattamento. L'influenza di fattori di rischio quali nulliparità o precedenti familiari di tumore del seno non è stata stabilita.
Questo aumentato rischio è transitorio e scompare dopo 10 anni dalla sospensione del contraccettivo orale.
È possibile che nel maggior numero di tumori del seno diagnosticati possa recitare un ruolo importante il monitoraggio clinico più regolare delle donne che assumono i contraccettivi orali, con un aumento della probabilità di diagnosi precoce.
Poiché l'insorgenza di tumore al seno è molto rara in donne sotto i 40 anni di età, il numero eccedente di diagnosi di tumore al seno nelle donne che assumono o hanno assunto di recente contraccettivi orali combinati è minimo se rapportato al rischio di tumore mammario durante l'intero arco della vita. Tumori mammari diagnosticati in donne che hanno fatto sempre uso di contraccettivi orali combinati tendono ad essere clinicamente meno avanzati rispetto a quelli diagnosticati in donne che non hanno mai utilizzato contraccettivi orali combinati.
Alcuni studi epidemiologici riportano un aumentato rischio di tumore cervicale nelle utilizzatrici a lungo termine di contraccettivi orali combinati. Tuttavia continua ad essere motivo di controversia fino a quale grado tali dati possano essere attribuiti a differenze di comportamento sessuale o ad altri fattori quali il virus del papilloma umano (HPV).

I dati pubblicati non compromettono l'uso dei contraccettivi orali, poiché i benefici superano nettamente i rischi potenziali.

Inoltre, la contraccezione orale riduce il rischio di tumore ovarico ed endometriale.

NEOPLASIA EPATICA/MALATTIA DEL FEGATO
In rari casi tumori epatici benigni (es. iperplasia modulare focale, adenoma epatico) e anche più raramente maligni sono stati riportati nelle utenti di contraccettivi orali combinati. In casi isolati questi tumori hanno prodotto emorragie intra-addominali con pericolo per la vita.

E' stato riportato che la colestasi può manifestarsi o peggiorare con la gravidanza e l'uso di contraccettivi orali combinati, ma non esiste una chiara evidenza di un'associazione con i contraccettivi orali combinati.

Disturbi epatici ed epatobiliari sono stati riportati con l'uso di contraccettivi orali combinati. Disturbi acuti o cronici della funzionalità epatica possono richiedere l'interruzione del contraccettivo orale combinato fino a che i parametri della funzionalità epatica non siano ritornati a valori normali.

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

IPERTENSIONE
Anche se non comune, in alcune donne che assumevano contraccettivi orali combinati è stato riportato un aumento della pressione del sangue.
In donne con ipertensione, storia di ipertensione o patologie correlate all'ipertensione (incluse alcune patologie renali) può essere preferibile un altro metodo contraccettivo.
Se i contraccettivi orali combinati vengono utilizzati nei suddetti casi si raccomanda un attento monitoraggio e il contraccettivo orale combinato deve essere interrotto se si verificasse un aumento significativo della pressione sanguigna.

ALTRO

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

- Prima di iniziare ad utilizzare un contraccettivo orale combinato devono essere effettuati una completa anamnesi, personale e familiare, e l'esame fisico che devono, di regola, essere ripetuti periodicamente durante l'utilizzo dei contraccettivi orali combinati.
- Deve essere adottata cautela in donne con:
- Disturbi metabolici quali diabete non complicato
- Iperlipidemia (ipertrigliceridemia, ipercolesterolemia). Donne in trattamento per iperlipidemie devono essere seguite costantemente qualora scelgano di assumere contraccettivi orali combinati. Una persistente ipertrigliceridemia può insorgere in una modesta percentuale di utilizzatrici di contraccettivi orali combinati.

- In pazienti con trigliceridemia elevata, l'uso di preparazioni contenenti estrogeni può essere associato a rari ma elevati aumenti di trigliceridi plasmatici che possono portare all'insorgenza di una pancreatite.
- Obesità (indice di massa corporea = peso/altezza² ≥ 30).
- Tumori mammari benigni e distrofia uterina (iperplasia, fibroma).
- Iperprolattinemia con o senza galattorea.
- Deve essere assicurato un attento monitoraggio, anche in presenza di condizioni che sono state riferite verificarsi o peggiorare a seguito di una gravidanza o dell'uso di contraccettivi orali combinati, rispettivamente in pazienti che hanno in atto o nell'anamnesi: epilessia, emicrania, otosclerosi, asma, anamnesi familiare di patologia vascolare, vene varicose, herpes gestazionale, calcoli biliari, LES, disfunzione cardiaca, renale o epatica, depressione, ipertensione, corea, sindrome uremica emolitica.
- Estrogeni esogeni possono indurre o esacerbare i sintomi di angioedema, particolarmente nelle donne con angioedema ereditario. Negli studi clinici, amenorrea non correlata a gravidanza è stata osservata nel 7% dei cicli (verificandosi nel 24% delle donne nel corso della durata totale degli studi clinici) e il 3,6% delle donne ha avuto cicli amenorroici consecutivi. Negli studi clinici, solo 1% delle donne ha interrotto il trattamento a causa dell'amenorrea.
- Quando ETINILESTRADIOLO E GESTODENE ALFRA è assunto secondo le istruzioni, in caso di un ciclo amenorroico non vi è ragione per interrompere il trattamento ed eseguire il test di gravidanza. Nel caso che ETINILESTRADIOLO E GESTODENE ALFRA non sia stato assunto secondo le istruzioni o nel caso in cui si verificasse amenorrea dopo un lungo periodo di sanguinamento mestruale regolare, deve essere esclusa la gravidanza.
- Alcune donne possono andare incontro ad amenorrea post-terapeutica (possibilmente accompagnata da anovulazione) o ad oligomenorrea, particolarmente se tale condizione era preesistente. Normalmente tali condizioni si risolvono spontaneamente, nel caso dovessero prolungarsi, devono essere condotte indagini sulla possibilità di disturbi pituitari prima di ulteriori prescrizioni.
- Con tutti i contraccettivi oralli combinati possono verificarsi sanguinamenti irregolari (spotting o emorragia da rottura), specialmente durante i primi mesi di impiego. Pertanto, la valutazione di ogni sanguinamento irregolare è significativo solo dopo un periodo di adattamento di circa tre cicli. Qualora i sanguinamenti irregolari persistano o si presentino dopo precedeti cicli regolari, devono essere prese in considerazione cause non ormonali e sono indicate misure diagnostiche appropriate per escludere una patologia maligna o una gravidanza. Ulteriori misure diagnostiche possono includere il curettage.
- Casi di depressione sono stati riportati durante l'uso di contraccettivi orali combinati. Donne con anamnesi depressiva che usano contraccettivi orali combinati devono essere controllate con cura.
- Se durante una precedente gravidanza o un precedente utilizzo di contraccettivi orali combinati è insorto melasma/cloasma, evitare l'esposizione ai raggi solari per minimizzare l'aggravarsi di tale condizione.
- La diarrea e/o il vomito possono ridurre l'assorbimento degli ormoni dei contraccettivi orali combinati (vedere sezione 4.2).
- Alle pazienti deve essere spiegato che i contraccettivi orali non proteggono contro l'infezione di HIV (AIDS) o da altre patologie sessualmente trasmissibili.
- Per la presenza di lattosio, l'impiego di questo medicinale non è raccomandato nelle donne affette da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Interazioni tra l'etinilestradiolo ed altre sostanze possono portare ad una diminuzione o aumento delle concentrazioni sieriche di etinilestradiolo.

Diminuite concentrazioni sieriche di etinilestradiolo possono causare un aumento dell'incidenza di emorragie da rottura ed irregolarità mestruali e possibilmente ridurre l'efficacia dei contraccettivi orali combinati.

Uso contemporaneo non raccomandato:

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016

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

Agenzia Italiana del Farmaco

- Induttori enzimatici come: anticonvulsivanti (fenobarbitale, fenitoina, primidone, carbamazepina, topiramato), rifabutina, rifampicina, griseofulvina e talvolta l'erba di san Giovanni (hypericum perforatum). Riduzione dell'efficacia della contraccezione a causa di un aumentato metabolismo epatico durante il trattamento e per il ciclo successivo alla sospensione del trattamento. Si dovrà preferire un metodo contraccettivo non ormonale.
- Ritonavir: rischio di riduzione dell'efficacia del contraccettivo orale combinato a causa della riduzione dei livelli plasmatici di estrogeno. Si dovrà usare un metodo contraccettivo non ormonale.
- Modafinil: rischio di riduzione dell'efficacia contraccettiva durante il trattamento e per il ciclo successivo alla sospensione del trattamento.
- Alcuni agenti antibiotici (per esempio ampicillina, tetraciclina): riduzione nell'efficacia contraccettiva attraverso una riduzione della circolazione enteroepatica degli estrogeni. Un metodo contraccettivo aggiuntivo non ormonale è raccomandato durante il trattamento e nei 7 giorni successivi all'interruzione del trattamento.
- Flunarizina: rischio di galattorrea a causa dell'aumentata sensibilità del tessuto mammario alla prolattina dovuta all'azione della flunarizina.
- La troleandomicina può aumentare il rischio di colestasi intraepatica durante la somministrazione contemporanea con i contraccettivi orali combinati.
-

Per potere identificare potenziali interazioni è opportuno consultare il foglio illustrativo dei farmaci concomitanti.

4.6 Gravidanza ed allattamento

Gravidanza

Questo medicinale non è indicato durante la gravidanza.
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'uso di questo medicinale nelle madri che allattano al seno non è consigliato, poiché gli estrogeni-progestinici sono rintracciabili nel latte materno
Durante l'allattamento deve essere proposto un diverso metodo contraccettivo.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari

ETINILESTRADIOLO E GESTODENE ALFRA non altera la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

I seguenti effetti indesiderati sono stati riportati nelle donne che utilizzano contraccettivi orali combinati:
Per eventi avversi gravi nelle utilizzatrici di contraccettivi orali combinati vedere quanto riportato al paragrafo 4.4.

Per tutte le donne che fanno uso di contraccettivi orali combinati vi è un aumentato rischio di tromboembolia venosa. Per informazioni sulle differenze nel rischio tra i contraccettivi orali combinati vedere sezione 4.4. Per la discussione sugli eventi tromboembolici arteriosi, vedere sezione 4.4.

Il verificarsi di amenorrea è stato riportato dal 15% delle donne durante la sperimentazione clinica; vedere la sezione 4.4.
Alcuni dei più frequenti eventi avversi riportati (maggiore del 10%) durante gli studi di fase III e nella sorveglianza successiva all'immissione in commercio nelle donne in trattamento con ETINILESTRADIOLO E GESTODENE ALFRA sono cefalea, inclusa l'emicrania, emorragie da rottura e spotting.

Altre reazioni avverse sono state osservate nelle donne in trattamento con ETINILESTRADIOLO E GESTODENE ALFRA:

	Comuni ≥ 1% e <10%	*Non comuni ≥ 0,1% e <1%*	*Rari ≥ 0,01% e <0,1%*	*Molto rari < 0,01%*
Tumori benigni,				Carcinoma

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)				epatocellulare e tumori epatici benigni (iperplasia nodulare focale, adenoma epatico)
Infezioni ed infestazioni	Vaginite, inclusa candidiasi			
Disturbi del sistema immunitario			Reazioni anafilattiche/anafilattoidi inclusi casi molto rari di orticaria, angioedema e reazioni gravi con sintomatologia respiratoria e circolatoria	Peggioramento del lupus eritematoso sistemico
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Modifica dell'appetito (aumento o diminuzione)	Intolleranza al glucosio	Peggioramento della porfiria
Disturbi psichiatrici	Variazioni dell'umore inclusa depressione, variazioni della libido			
Patologie del Sistema nervoso	Irritabilità, vertigini			Peggioramento della corea
Patologie dell'occhio			Intolleranza alle lenti a contatto	Neurite ottica, trombosi vascolare retinica
Patologie gastrointestinali	Nausea, vomito e dolore addominale	Crampi addominali, gonfiore		Pancreatite
Patologie epato-biliari			Ittero colestatico	Litiasi biliare e colestasi[1] Disturbi epatici ed epatobiliari (es. epatite, funzione epatica anormale)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Acne	Rash, cloasma (melasma) a volte persistente, irsutismo, alopecia	Eritema nodoso	Eritema multiforme
Patologie renali e urinarie				Sindrome uremico emolitica
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Tensione, dolore, ingrossamento, secrezione mammaria, dismenorrea, alterazione del ciclo mestruale, modifica dell'ectropion cervicale,			

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

	secrezione.			
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Ritenzione di liquidi/edema			
Esami diagnostici	Variazioni di peso (aumento o diminuzione)	Aumento nella pressione sanguigna, cambiamenti dei livelli di lipidi nel siero, compresa ipertrigliceride-mia		

[1] i contraccettivi orali combinati possono peggiorare una litiasi biliare ed una colestasi in atto

4.9 Sovradosaggio
Sintomi dai sovradosaggio di contraccettivi orali, nell'adulto e nel bambino possono includere nausea, vomito, tensione mammaria, vertigini, dolore addominale, sonnolenza/fatica; sanguinamento vaginale può verificarsi nelle donne. Non ci sono antidoti e un ulteriore trattamento deve essere sintomatico.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprieta' farmacodinamiche
PROGESTINICI ED ESTROGENI IN ASSOCIAZIONE FISSA
Codice ATC G03AA10 (sistema genitourinario e ormoni sessuali).

Associazione estroprogestinica monofasica. Indice di Pearl non corretto: 0,24 (21521 cicli).

L'efficacia contraccettiva di ETINILESTRADIOLO E GESTODENE ALFRA deriva da tre meccanismi d'azione complementari:
- inibire l'ovulazione a livello dell'asse ipotalamico-ipofisario.
- rendere le secrezioni cervicali impermeabili alla migrazione degli spermatozoi.
- rendere l'endometrio inidoneo all'annidamento.

5.2 Proprieta' farmacocinetiche
Etinilestradiolo
Assorbimento:
L'etinilestradiolo viene rapidamente e completamente assorbito dopo somministrazione orale. Dopo somministrazione di 15 µg, concentrazioni plasmatiche al picco pari a 30 pg/ml sono raggiunte dopo 1-1,5 ore. L'etinilestradiolo subisce un "effetto di primo passaggio" di forte entità, con grandi variazioni inter-individuali. La biodisponibilità assoluta è circa del 45%.
Distribuzione:
L'etinilestradiolo presenta un volume di distribuzione apparente pari a 15 l/kg ed il legame alle proteine plasmatiche è circa del 98%.
L'etinilestradiolo induce la sintesi epatica delle globuline leganti gli ormoni sessuali (SHBG) e i corticosteroidi (CBG). Durante trattamento con 15 µg di etinilestradiolo, le concentrazioni plasmatiche di SHBG aumentano da 86 a circa 200 nmol/l.
Metabolismo
L'etinilestradiolo è metabolizzato completamente (clearance plasmatica metabolica all'incirca pari a 10 ml/min/Kg).
I metaboliti che si formano vengono escreti nelle urine (40%) e nelle feci (60%).
Eliminazione
L'emivita di eliminazione dell'etinilestradiolo è di circa 15 ore. L'etinilestradiolo non è escreto, in maniera significativa, nella forma immodificata. I metaboliti dell'etinilestradiolo sono escreti in un rapporto urina/bile pari a 4/6.
Condizioni allo steady state:
Condizioni di steady state sono raggiunte nella seconda metà di ciascun ciclo di trattamento e i livelli serici di etinilestradiolo si accumulano secondo un fattore variabile da circa 1,4 a 2,1.

Gestodene:
Assorbimento

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Dopo somministrazione orale, il gestodene è completamente e rapidamente assorbito. La biodisponibilità assoluta è circa del 100%. Dopo assunzione orale di una dose singola di 60 µg di gestodene, concentrazioni plasmatiche al picco pari a 2 ng/ml sono raggiunte in circa 60 minuti. Le concentrazioni plasmatiche sono fortemente dipendenti dalle concentrazioni di SHBG.
Distribuzione:
Il gestodene ha un volume apparente di distribuzione di 1,4 l/kg dopo una dose singola di 60 µg. Esso è legato per il 30% alle albumine plasmatiche e per il 50-70% alle SHBG.
Metabolismo:
Il gestodene è estesamente metabolizzato attraverso la via metabolica degli steroidi. La clearance metabolica è circa 0,8 ml/min/kg dopo una dose singola di 60 µg. I metaboliti non attivi che si formano sono escreti nelle urine (60%) e nelle feci (40%).
Eliminazione:
L'emivita apparente di eliminazione del gestodene è di circa 13 ore. L'emivita è prolungata a 20 ore a seguito della somministrazione concomitante di etinilestradiolo.
Condizioni allo steady state:
Dopo dosi multiple in associazione con etinilestradiolo la concentrazione plasmatica aumenta approssimativamente di un fattore pari a 2-4.

5.3 Dati preclinici di sicurezza
Sono stati effettuati studi tossicologici su tutti i componenti sia singolarmente sia associati tra di loro.
Gli studi di tossicità acuta nell'animale non hanno evidenziato rischi di sintomi acuti dovuti a sovradosaggio accidentale.
Gli studi di sicurezza generale con somministrazioni ripetute non hanno evidenziato effetti indicatori di rischi imprevisti nell'uomo.
Gli studi di cancerogenicità a lungo termine e con dosi ripetute non hanno evidenziato proprietà cancerogene. È tuttavia importante ricordare che gli steroidi sessuali sono in grado di promuovere lo sviluppo di alcuni tessuti in tumori ormonodipendenti.
Gli studi di teratogenicità non hanno rivelato alcun rischio particolare se le associazioni estroprogestiniche sono usate correttamente. È comunque indispensabile sospendere il trattamento immediatamente se assunto per errore all'inizio della gravidanza.
Gli studi di mutagenicità non hanno rivelato alcun potenziale mutageno dell'etinilestradiolo o del gestodene.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti
Compressa gialla (attiva): lattosio monoidrato, cellulosa microcristallina, distearato glicerolo, polacrilin potassio, Aqua Polish yellow [idrossipropilmetilcellulosa (E464), idrossipropilcellulosa (E463), talco (E553b), olio di semi di cotone idrogenato, titanio diossido (E171), ossido di ferro giallo (E172), ossido di ferro rosso (E172)].
Compressa bianca (placebo): lattosio monoidrato, cellulosa microcristallina, distearato glicerolo, polacrilin potassio, Aqua Polish white [idrossipropilmetilcellulosa (E464), macrogol, amido modificato (E1450), olio di semi di cotone idrogenato, titanio diossido (E171)].

6.2 Incompatibilita'
Non applicabile

6.3 Periodo di validita'
3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione
Conservare a temperatura inferiore a 30°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore.
24 compresse giallo-pallide e 4 compresse bianche in blister (PVC/alluminio).
Confezioni da 1x28 compresse rivestite con film.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione
Nessuna istruzione particolare necessaria.
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

ALFRA snc di Anselmo Leonarda & C.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Viale Manzoni, 59
00185 Roma
Italia

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

AIC n. 039525011

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

06 Novembre 2012

10. DATA DI (PARZIALE) REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).