#### RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Mymarigold 20 microgrammi/75 microgrammi compresse rivestite Mymarigold 30 microgrammi/75 microgrammi compresse rivestite.

# 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Mymarigold 20 mcg/75 mcg: ogni compressa contiene 20 microgrammi di etinilestradiolo e 75 microgrammi di gestodene Mymarigold 30 mcg/75 mcg: ogni compressa contiene 30 microgrammi di etinilestradiolo e 75 microgrammi di gestodene

Eccipienti con effetto noto:

Mymarigold 20 mcg/75 mcg contiene 38 mg di lattosio monoidrato e 20 mg di saccarosio.

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite.

Compresse rivestite con zucchero, bianche, rotonde, biconvesse, senza impressioni.

## 4 INFORMAZIONI CLINICHE

# 4.1. Indicazioni terapeutiche

Contraccezione ormonale.

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

# 4.2. Posologia e modo di somministrazione

# <u>Posologia</u>

Non iniziare o continuare il trattamento con Mymarigold se è nota o sospetta una gravidanza.

Come prendere Mymarigold

Le compresse devono essere prese nell'ordine indicato sul blister, ogni giorno all'incirca alla stessa ora. La posologia è di una compressa al giorno per 21 giorni consecutivi. Ciascun blister successivo deve essere iniziato dopo un intervallo di 7 giorni libero da pillola, durante il quale si verifica di solito una emorragia da sospensione. Questa inizia in genere 2-3 giorni dopo l'ultima compressa e può anche non essere terminata prima dell'inizio del blister successivo.

Come iniziare a prendere Mymarigold

Se non vi è stato alcun trattamento contraccettivo ormonale nel mese precedente

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

Sostituzione di un altro contraccettivo orale di tipo combinato
La donna deve iniziare a prendere Mymarigold il giorno dopo l'ultima
compressa attiva del precedente contraccettivo 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.

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

La donna può cambiare in qualsiasi momento se proviene da una pillola a base di solo progestinico e deve cominciare l'assunzione il giorno successivo. Nel caso di un impianto o di un sistema intrauterino di rilascio, l'assunzione di Mymarigold deve cominciare nello stesso giorno nel quale l'impianto viene rimosso. Nel caso di un iniettabile, Mymarigold deve iniziare 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

È possibile iniziare immediatamente senza bisogno di ulteriori misure contraccettive.

Dopo un parto o un aborto al secondo trimestre

Per le donne che allattano al seno si veda il paragrafo 4.6.

La donna deve essere consigliata di iniziare a prendere le compresse al 21°-28° giorno dopo il parto nelle donne che non allattano o dopo un aborto al secondo trimestre, tenendo conto del rischio aumentato di tromboembolia nel periodo immediatamente successivo al parto (vedere il paragrafo 4.4). Se inizia più tardi deve essere avvertita di utilizzare anche un metodo contraccettivo non ormonale di supporto nei primi sette giorni d'assunzione delle compresse. Tuttavia, se nel frattempo ha avuto 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.

# Assunzione irregolare

L'assunzione ritardata per meno di 12 ore non diminuisce la protezione contraccettiva. La donna deve prendere la compressa non appena se ne ricorda e continuare a prendere le compresse rimanenti come al solito.

Dimenticare la compressa per oltre 12 ore può diminuire la protezione contraccettiva. Le due regole seguenti possono essere di aiuto per gestire le compresse dimenticate.

- 1. L'assunzione delle compresse non deve mai essere sospesa per più di 7 giorni.
- 2. Occorrono 7 giorni di assunzione ininterrotta delle compresse per raggiungere una sufficiente soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio.

Di conseguenza nella pratica giornaliera possono essere dati i seguenti suggerimenti.

## Prima settimana

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

#### Seconda settimana

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

## Terza settimana

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

1. L'ultima compressa dimenticata deve essere presa non appena la donna si ricordi di farlo, anche se ciò comporta l'assunzione di due compresse contemporaneamente. Le altre compresse devono essere prese secondo il ritmo consueto. Il blister successivo deve essere iniziato subito dopo

- aver terminato il precedente, cioè senza osservare intervallo libero da pillola tra i due blister. In questo caso è improbabile che si verifichi la mestruazione prima della fine del secondo blister; tuttavia, durante l'assunzione delle compresse, possono presentarsi spotting o emorragia da sospensione.
- 2. Si può anche raccomandare di sospendere l'assunzione delle compresse del blister in corso. Si deve allora osservare un intervallo libero da pillola che duri fino a 7 giorni, compresi quelli nei quali sono state dimenticate le compresse, e poi proseguire con un nuovo blister.

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

## Cosa fare in caso di vomito e/o diarrea

Se entro 3-4 ore dall'assunzione della compressa si verifica vomito, l'assorbimento può non essere completo. In questo caso si prendano in considerazione le raccomandazioni illustrate sopra. Anche in caso di diarrea l'assorbimento può non essere completo. Può essere necessaria una contraccezione aggiuntiva. Se la diarrea è grave e dura per 2 o più giorni, si deve seguire la procedura in caso di pillole dimenticate.

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

# Come anticipare o ritardare la mestruazione

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

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

## Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia dei contraccettivi ormonali combinati sono state stabilite in donne in età riproduttiva. Non vi è un uso rilevante di Mymarigold prima del primo periodo mestruale.

#### Popolazione anziana

I contraccettivi ormonali combinati non sono indicati nelle donne che hanno superato la menopausa.

#### Modo di somministrazione

Per uso orale.

## 4.3. Controindicazioni

I contraccettivi ormonali combinati (COC) non devono essere usati in presenza delle condizioni seguenti. Se una di tali condizioni dovesse presentarsi per la prima volta durante l'uso di un COC, l'assunzione deve essere sospesa immediatamente.

- Presenza o rischio di tromboembolia venosa (TEV)
  - o Tromboembolia venosa TEV in corso (con assunzione di anticoagulanti) o pregressa (ad es. trombosi venosa profonda (TVP) o embolia polmonare (EP))
  - o 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
  - o Intervento chirurgico maggiore con immobilizzazione prolungata (vedere paragrafo 4.4)
  - o 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
  - o 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 gravedislipoproteinemia grave
- Ipersensibilità ai principi attivi o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Tumori maligni influenzati dagli ormoni sessuali, noti o sospetti (ad es. degli organi genitali o del seno)
- Malattia epatica grave, in atto o pregressa, fino a quando i valori della funzionalità epatica non sono tornati nella norma
- Tumori epatici, in atto o pregressi, benigni o maligni
- Emorragia vaginale di natura non accertata
- Pancreatite anche pregressa, se associata a grave dislipidoproteinemia

È controindicato l'uso concomitante di Mymarigold con medicinali contenenti ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

# 4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'uso

#### **Avvertenze**

# Generali

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

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

L'uso di preservativi è necessario per protegger le donne dalle malattie trasmesse per via sessuale.

#### 1. Disturbi della circolazione

# Rischio di tromboembolia venosa (TEV)

L'uso di qualsiasi contraccettivo ormonale combinato (COC) determina un aumento del rischio di tromboembolia venosa (TEV) rispetto al non uso. I prodotti che contengono levonorgestrel, norgestimato o noretisterone sono associati a un rischio inferiore di TEV. Il rischio associato agli altri prodotti come Mymarigold 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 Mymarigold, il modo in cui i suoi attuali fattori di rischio influenzano tale rischio e il fatto che il rischio che sviluppi una TEV è massimo nel primo anno di utilizzo. Vi sono anche alcune evidenze che il rischio aumenti quando l'assunzione di un COC viene ripresa dopo una pausa di 4 o più settimane.

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

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

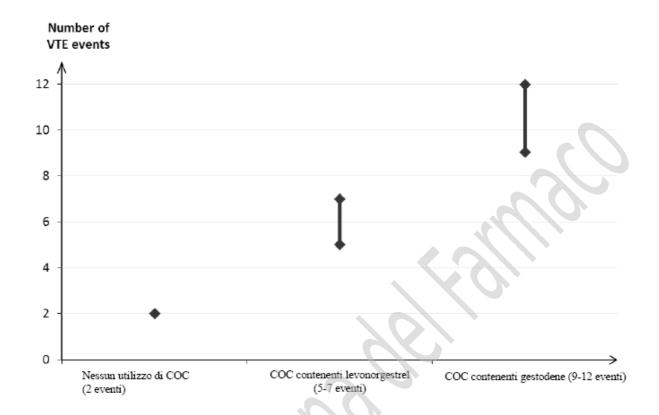
In entrambi i casi, il numero di TEV all'anno è inferiore al numero previsto in gravidanza o nel periodo post-parto.

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

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

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

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



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

# Fattori di rischio di TEV

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

Mymarigold 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 rischibenefici 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/m²)	Il rischio aumenta considerevolmente all'aumentare dell'IMC. Particolarmente importante da considerare se sono presenti anche

	altri fattori di rischio.		
Immobilizzazione prolungata, interventi chirurgici maggiori, interventi chirurgici di qualsiasi tipo a gambe e pelvi, interventi neurochirurgici o trauma maggiore  Nota: l'immobilizzazione temporanea, inclusi i viaggi in aereo di durata >4 ore, può anche essere un fattore di rischio di TEV, specialmente in donne con altri fattori di rischio	In queste situazioni è consigliabile interrompere l'uso del cerotto/della pillola/dell'anello (in caso di interventi elettivi almeno quattro settimane prima) e non riavviarlo fino a due settimane dopo la ripresa completa della mobilità. Per evitare gravidanze indesiderate si deve utilizzare un altro metodo contraccettivo.  Se Mymarigold non è stato interrotto prima, deve essere preso in considerazione un trattamento antitrombotico.		
Anamnesi familiare positiva (tromboembolia venosa in un fratello o un genitore, specialmente in età relativamente giovane, cioè prima dei 50 anni).	Se si sospetta una predisposizione ereditaria, la donna deve essere inviata a uno specialista per un parere prima di decidere l'assunzione di qualsiasi COC.		
Altre condizioni mediche associate a TEV  Età avanzata	Cancro, lupus eritematoso sistemico, sindrome emolitica uremica, malattie intestinali infiammatorie croniche (malattia di Crohn o colite ulcerosa) e anemia falciforme.  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 guasi immediatamente.

# Rischio di tromboembolia arteriosa (TEA)

Studi epidemiologici hanno associato l'uso dei COC a un aumento del rischio di tromboembolie arteriose (infarto miocardico) o di incidenti cerebrovascolari (ad es. attacco ischemico transitorio, ictus). Gli eventi tromboembolici arteriosi possono essere fatali.

# Fattori di rischio di TEA

Il rischio di complicanze tromboemboliche arteriose o di un accidente cerebrovascolare nelle donne che utilizzano COC aumenta in presenza di fattori di rischio (vedere la tabella). Mymarigold è controindicato se una donna presenta un fattore di rischio grave o più fattori di rischio di TEA che aumentano il suo rischio di trombosi arteriosa (vedere paragrafo 4.3). Se una donna presenta più di un fattore di rischio, è possibile che l'aumento del rischio sia maggiore della somma dei singoli fattori; in questo caso deve essere considerato il suo rischio totale. Se si ritiene che il rapporto rischi-benefici sia negativo, non si deve prescrivere un COC (vedere paragrafo 4.3).

## Tabella: Fattori di rischio di TEA

Fattore di rischio	Commento
Età avanzata Fumo	In particolare al di sopra dei 35 anni Alle donne deve essere consigliato di non fumare se desiderano usare un contraccettivo orale combinato. 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/m2)	Il rischio aumenta considerevolmente all'aumentare dell'IMC. Particolarmente importante nelle

	donne con altri fattori di rischio.			
Anamnesi familiare positiva	Se si sospetta una predisposizione			
(tromboembolia arteriosa in un	ereditaria, la donna deve essere			
fratello o un genitore, specialmente	inviata a uno specialista per un			
in età relativamente giovane, cioè	parere prima di decidere l'assunzione			
prima dei 50 anni).	di qualsiasi COC.			
Emicrania	Un aumento della frequenza o della			
	gravità dell'emicrania durante l'us			
	di COC (che può essere prodromico			
	di un evento cerebrovascolare) può			
	rappresentare un motivo d			
	interruzione immediata.			
Altre condizioni mediche associate	Diabete mellito, iperomocisteinemia,			
ad eventi vascolari avversi	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;
- o fastidio che si irradia a schiena, mascella, gola, braccia, stomaco;
- 1 sensazione di pienezza, indigestione o soffocamento;
- sudorazione, nausea, vomito o capogiri;
- estrema debolezza, ansia o mancanza di respiro;
- 4 battiti cardiaci accelerati o irregolari.

## Esami/visite mediche

Prima di iniziare o riprendere l'uso di Mymarigold 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 Mymarigold 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.

Fattori biochimici che indicano l'ereditarietà o la predisposizione acquisita per la trombosi venosa o arteriosa, comprendono: resistenza alla Proteina C attivata, mutazione del Fattore V di Leiden, iperomocisteinemia, carenza di antitrombina III, carenza di Proteina C, della carenza di Proteina S, anticorpi antifosfolipidi (anticorpi anticardiolipina, lupus anticoagulante).

Nel considerare il rapporto rischio/beneficio, il medico deve tener presente che il trattamento adeguato di una condizione può ridurre il rischio associato di trombosi e che il rischio associato alla gravidanza è maggiore di quello associato all'uso di contraccettivo orale combinato.

#### 2. Tumori

## Carcinoma della cervice

Il più importante fattore di rischio per il carcinoma della cervice è una infezione persistente con il papilloma virus umano (HPV). In alcuni studi epidemiologici, nelle donne in trattamento a lungo termine con COC, è stato segnalato un rischio aumentato di cancro della cervice; tuttavia è ancora controversa la misura in cui questo possa essere dovuto ad altre cause, screening della cervicale e comportamento sessuale, incluso l'uso di metodi di barriera.

#### Carcinoma della mammella

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

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

# Tumori epatici

Nelle donne che assumono COC sono stati segnalati tumori epatici benigni e maligni. In casi isolati, questi tumori hanno provocato emorragia intraddominale che ha messo la paziente in pericolo per la vita. Se una donna che assume un COC dovesse presentare forte dolore nella parte alta dell'addome, ingrossamento epatico o segni indicativi di emorragia intraddominale, nella diagnosi deve essere presa in considerazione la possibilità che si tratti di un tumore epatico.

# 3. Altre condizioni

# *Iperlipidemie conosciute*

Le donne con ipertrigliceridemiao, con anamnesi familiare di ipertrigliceridemia, possono presentare un rischio aumentato di pancreatite se assumono un COC.

# Funzionalità epatica

In caso di compromissione acuta o cronica della funzionalità epatica, l'uso di Mymarigold deve essere sospeso fino a quando i valori di funzionalità epatica sono tornati normali. Gli ormoni steroidei possono essere scarsamente metabolizzati nei pazienti con alterata funzionalità epatica.

## Lesioni oculari

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

#### Cefalea

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

## Livelli dei Folati

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

## Ritenzione dei liquidi

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

# Pressione sanguigna

Benché in molte donne che assumono COC sia stato riscontrato un lieve innalzamento della pressione sanguigna, un aumento clinicamente rilevante è raro. Se durante l'uso di un COC si verifica ipertensione persistente clinicamente significativa, l'assunzione deve essere sospesa e l'ipertensione

deve essere trattata. L'uso del COC può essere ripreso, se necessario, quando valori normali di pressione vengono ottenuti con la terapia antipertensiva.

Condizioni che peggiorano in gravidanza o durante l'uso di COC Sia durante la gravidanza che durante l'assunzione di COC è stata segnalata comparsa o peggioramento delle condizioni di seguito elencate; tuttavia l'evidenza di una relazione è inconclusiva: ittero e/o prurito da colestasi; formazione di calcoli biliari, porfiria, lupus eritematoso sistemico, sindrome uremico-emolitica, corea di Sydenham, herpes gestazionale, perdita dell'udito da otosclerosi.

In donne con angioedema ereditario, i medicinali contenenti estrogeni possono indurre o peggiorare i sintomi dell'angioedema.

#### Diabete

Benché i contraccettivi orali combinati possano influenzare la resistenza periferica all'insulina e la tolleranza al glucosio, nulla suggerisce che sia necessario alterare il regime terapeutico nelle pazienti diabetiche che usano basse dosi di COC (contenenti < 50 mcg di etinilestradiolo). Le donne diabetiche devono essere attentamente monitorate durante l'uso di un COC.

Intolleranza al lattosio e saccarosio Mymarigold contiene lattosio e saccarosio.

#### Saccarosio:

I pazienti con problemi ereditari rari di intolleranza al fruttosio, malassorbimento di glucosio-galattosio o insufficienza di sucrasi-isomaltasi non devono prendere questo medicinale.

## Lattosio:

I pazienti con problemi ereditari rari di intolleranza al galattosio, deficit totale di lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono prendere questo medicinale.

## Disturbi psichiatrici

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

## Patologie dell'intestino

Associati all'impiego di COC sono stati riportati Morbo di Crohn e colite ulcerativa.

#### Cloasma

Può comparire cloasma, soprattutto nelle donne con anamnesi di cloasma gravidico. Le pazienti con tendenza al cloasma devono evitare l'esposizione al sole o alle radiazioni ultraviolette durante l'uso di COC.

Documento reso disponibile da AIFA il 07/04/2022

## Riduzione dell'efficacia

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

# Ridotto controllo del ciclo

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

Se le emorragie irregolari persistono deve essere considerato l'uso di COC con un più elevato contenuto ormonale. Se le emorragie irregolari si manifestano dopo cicli precedentemente regolari, si deve prendere in considerazione una eziologia non ormonale e, per escludere affezioni maligne o una gravidanza, devono essere attuate misure diagnostiche adequate.

Occasionalmente può non presentarsi emorragia da sospensione durante l'intervallo libero da pillola. Se le compresse sono state assunte secondo quanto descritto al paragrafo 4.2 è improbabile che si sia instaurata una gravidanza. Tuttavia, se le compresse non sono state assunte secondo le istruzioni, prima della mancata emorragia da sospensione o se le emorragie da sospensione non verificatesi sono due, prima di continuare a prendere il COC si deve escludere una gravidanza.

Alcune utilizzatrici possono presentare amenorrea o oligomenorrea dopo la sospensione della contraccezione ormonale, soprattutto se tali condizioni erano preesistenti.

## Aumento di ALT

Durante gli studi clinici con pazienti in trattamento per infezioni da virus dell'epatite C (HCV) con medicinali contenenti ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir con o senza ribavirin, si sono verificati aumenti delle transaminasi (ALT) più alti di 5 volte il normale limite superiore (ULN) in modo significativamente più frequente in donne che utilizzavano medicinali contenenti etinilestradiolo come contraccettivi ormonali combinati (COC) (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

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

#### Induttori enzimatici

Le interazioni con altri farmaci che inducono gli enzimi microsomiali (in particolare il citocromo P450 3A4) determinando un aumento della clearance degli ormoni sessuali, possono portare a sanguinamento da sospensionee/o insuccesso del metodo contraccettivo.

L'induzione massima di solito non è evidente prima di 2-3 settimane dall'inizio del trattamento, ma può persistere per almeno 4 settimane dopo la fine del trattamento.

Le donne sottoposte a trattamenti a breve termine con uno o più farmaci appartenenti ad una qualunque delle classi sopra menzionate devono adottare temporaneamente, oltre al contraccettivo orale combinato, un metodo di barriera, per tutta la durata di assunzione contemporanea del farmaco e nei 7 giorni successivi alla sospensione del medicinale. Nel caso di trattamento con la rifampicina, deve essere usato un metodo di barriera per tutto il tempo di assunzione della rifampicina e nei 28 giorni successivi alla sospensione della terapia. Se la somministrazione del farmaco concomitante prosegue anche dopo la fine di un blister di contraccettivo orale combinato, il successivo blister dello stesso dovrà essere iniziato senza osservare il consueto intervallo libero da pillola.

In caso di trattamento a lungo termine con induttori degli enzimi epatici, si deve raccomandare l'impiego di un altro metodo contraccettivo.

In letteratura sono state segnalate le seguenti interazioni:

Sostanze che aumentano la clearance dei COC (induttori enzimatici):

Anticonvulsivanti: idantoina, barbiturici, primidone, fenitoina, carbamazepina, oxcarbazepina, topiramato, felbamato.

Antibiotici/antifungini: griseofulvina, rifampicina.

Modafinil

Erba di S. Giovanni (Hypericum perforatum)

Le pazienti trattate con Mymarigold non devono usare contemporaneamente medicinali alternativi a base di *Hypericum perforatum* (Erba di S. Giovanni), in quanto si potrebbe avere una perdita dell'efficacia anticoncezionale. Sono state segnalate gravidanze indesiderate e ripresa del ciclo mestruale.

L'Hypericum perforatum (Erba di S. Giovanni) aumenta, per induzione enzimatica, la quantità di enzimi che metabolizzano i medicinali. L'effetto dell'induzione enzimatica può persistere per almeno 1-2 settimane dopo l'interruzione del trattamento con prodotti a base di Hypericum perforatum.

Sostanze con effetto variabile sulla clearance dei COC Alcuni inibitori delle proteasi HIV/HCV (ad es. ritonavir) e inibitori della trascrittasi inversa non nucleosidici (ad es. nevirapina) possono aumentare o diminuire le concentrazioni plasmatiche di estrogeni e progestinici. Questi cambiamenti possono essere clinicamente rilevanti in alcuni casi.

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

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

É stato dimostrato che dosi di Etoricoxib da 60 a 120 mg/die aumentano le concentrazioni plasmatiche di etinilestradiolo del 37% e del 60%

rispettivamente quando assunte in concomitanza con un contraccettivo ormonale combinato contenente 0,035 mg di etinilesteradiolo.

## Effetti dei COC su altri medicinali

I contraccettivi ormonali possono interferire con il metabolismo di altri farmaci, con conseguenti effetti sulle concentrazioni plasmatiche e tissutali.

# Ciclosporina

I contraccettivi ormonali possono inibire il metabolismo della ciclosporina nel fegato, con il risultato di un aumento dell'incidenza di effetti indesiderati.

# Lamotrigina

I contraccettivi ormonali combinati hanno mostrato di indurre il metabolismo della lamotrigina, causando concentrazioni plasmatiche sub-terapeutiche della lamotrigina.

## Levotiroxina

La terapia con estrogeni può portare ad una riduzione della tiroxina libera e ad un aumento del TSH in donne con ipotiroidismo trattate con levotiroxina. L'associazione può essere usata con un aggiustamento della dose.

#### Flunarizina

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

Substrati del CYP3A4 ad es. midazolam

I contraccettivi ormonali contenenti etinilestradiolo causano un debole aumento delle concentrazioni plasmatiche dei substrati del CYP3A4, ad es. midazolam

Substrati del CYP1A2 (es. teofillina, melatonina e tizanidina) e substrati del CYP2C19 (ad es. omegrazolo)

I contraccettivi ormonali contenenti etinilestradiolo possono aumentare significativamente le concentrazioni plasmatiche dei substrati del CYP1A2 (ad es. teofillina, melatonina e tizanidina) e dei substrati del CYP2C19.

#### Nota:

Le informazioni del prodotto relative ad altri medicinali di uso concomitante devono essere studiate al fine di identificare potenziali interazioni.

#### Esami di laboratorio

L'impiego di steroidi contraccettivi può influenzare i risultati di alcuni esami di laboratorio, inclusi i parametri biochimici della funzionalità epatica, tiroidea, corticosurrenalica e renale; i livelli plasmatici delle proteine di trasporto, per esempio della globulina legante i corticosteroidi e delle frazioni lipido/lipoproteiche;i parametri del metabolismo glucidico, della coagulazione e della fibrinolisi. Le alterazioni rientrano, in genere, nell'intervallo dei valori normali di laboratorio.

## Interazioni farmacodinamiche

L'uso concomitante con medicinali contenenti ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir, con o senza ribavirin può aumentare il rischio di aumento delle ALT (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Perciò, le utilizzatrici di Mymarigold devono passare ad un metodo alternativo di contraccezione (es. contraccettivo con solo progestinico o metodi non ormonali) prima di iniziare la terapia con questo regime di associazione. Il trattamento con Mymarigold può essere ripreso 2 settimane dopo la fine del trattamento con tale regime di associazione.

# 4.6. Fertilità, gravidanza ed allattamento

## Gravidanza

Mymarigold non è indicato durante la gravidanza. Se si verifica una gravidanza durante l'uso di Mymarigold il medicinale deve essere sospeso immediatamente.

Estesi studi epidemiologici non hanno rivelato né un aumento di rischio di difetti alla nascita in bambini nati da donne che avevano usato un COC prima della gravidanza, né un effetto teratogeno quando un COC è stato usato inavvertitamente durante la gravidanza.

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

## Allattamento

L'allattamento al seno può essere influenzato dagli steroidi contraccettivi, in quanto essi possono ridurre la quantità e modificare la composizione del latte materno. Piccole quantità di steroidi contraccettivi e/o dei loro metaboliti possono essere escrete nel latte ma non vi è evidenza di un effetto dannoso sulla salute del bambino. L'uso degli steroidi contraccettivi deve perciò essere sconsigliato fino al termine dell'allattamento.

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

L'effetto di Mymarigold sulla capacità di guidare e usare macchinari è nullo o trascurabile.

#### 4.8. Effetti indesiderati

#### Descrizione di alcune reazioni avverse

Nelle donne che usavano COC è stato riportato un aumento del rischio di eventi trombotici e tromboembolici arteriosi e venosi, inclusi infarto del miocardio, ictus, attacco ischemico transitorio, trombosi venosa ed embolia polmonare e tale rischio è discusso più dettagliatamente al paragrafo 4.4.

L'uso di contraccettivi ormonali combinati è stato associato con un rischio aumentato di:

- Tumori benigni del fegato (ad es. iperplasia focale nodulare, adenomi epatici)
- Neoplasia cervicale intraepiteliale e cancro della cervice
- · Cancro della mammella.

Nella prima parte del periodo di trattamento, un'elevata percentuale di donne (10 – 30%) presenta effetti collaterali come cefalea, sensibilità del seno, nausea e lievi sanguinamenti. Questi effetti collaterali sono di solito temporanei e scompaiono dopo 2 – 4 mesi.

I seguenti effetti collaterali sono stati riportati da utilizzatrici di COC, ma la correlazione con l'uso della pillola non può essere né confermato né smentito.

Classificazion e sistemica organica	Molto comuni (≥1/10)	Comuni (da ≥1/100 a <1/10)	Non Comuni da 1/1000 a <1/100)	Rari (da ≥1/10.000 a <1.000)	Molto rari (<1/10.0 00),	Frequenz a non nota (non può essere stimata dai dati disponibili )
Infezioni ed infestazioni		Vaginite Inclusa candidiasi	0			
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)		Ollo			Carcinomi epatocellu lari	
Disturbi del sistema immunitario				Reazioni da ipersensibilit à, Reazioni anafilattiche / anafilattoidi, inclusi casi molto rari di orticaria, angioedema e gravi reazioni con sintomi circolatori e respiratori	Riacutizza zioni del Lupus eritemato so sistemico	

Classificazion e sistemica organica	Molto comuni ( <u>&gt;</u> 1/10)	Comuni (da ≥1/100 a <1/10)	Non Comuni da 1/1000 a <1/100)	Rari (da ≥1/10.000 a <1.000)	Molto rari (<1/10.0 00),	Frequenz a non nota (non può essere stimata dai dati disponibili )
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			to (aumentat o o diminuito) , Ritenzione dei liquidi	tolleranza al glucosio	Aggravam ento della porfiria	
Disturbi psichiatrici		Depressio ne / cambiame nti dell'umor e, Irritabilità	Diminuzio ne della libido	Aumento della libido		
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Nervosism o, Capogiri	Emicrania		Riacutizza zione della corea	
Patologie dell'occhio	Si	Disturbi visivi		Intolleranza alle lenti a contatto	Neurite ottica, trombosi vascolare retinica	
Patologie dell'orecchio e del labirinto				Otosclerosi, malattie generali dell'orecchio e del labirinto		
Patologie vascolari			Ipertensio ne	Tromboemb olia venosa, Tromboemb olia arteriosa	Aggravam ento delle vene varicose	

Classificazion e sistemica organica	Molto comuni (≥1/10)	Comuni (da ≥1/100 a <1/10)	Non Comuni da 1/1000 a <1/100)	Rari (da ≥1/10.000 a <1.000)	Molto rari (<1/10.0 00),	Frequenz a non nota (non può essere stimata dai dati disponibili )
Patologie gastrointestina li		Nausea, Dolore addominal e	Vomito Diarrea	Altre malattie del tratto gastrointesti nale	Pancreatit e, Colite ischemica , Malattia infiammat oria dell'intesti no (Morbo di Crohn, colite ulcerativa )	
Patologie epatobiliari				Ittero	Malattie delle vie biliari, inclusi i calcoli	Danno epatico (ad es. epatite, funzionalit à epatica anormale)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Acne	Eruzione cutanea Orticaria Cloasma (melasma ) che può persistere, Irsutismo, Alopecia		Varie condizioni della cute (ad es. eritema multiform e, eritema nodoso)	
Patologie renali ed urinarie					Sindrome emolitica uremica	

Classificazion e sistemica organica	Molto comuni (≥1/10)	Comuni (da ≥1/100 a <1/10)	Non Comuni da 1/1000 a <1/100)	Rari (da ≥1/10.000 a <1.000)	Molto rari (<1/10.0 00),	Frequenz a non nota (non può essere stimata dai dati disponibili )
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Spotting / emorragi a intermest ruale	Sanguina mento irregolare, Amenorre a, Ipomenorr ea, Dolore alla mammella , secrezion e, tumefazio ne, sensibilità . Vaginite, Dismenorr ea, Cambiam enti del flusso mestruale e della secrezion e				
Esami diagnostici		Aumento del peso	Iperlipide mia inclusa ipertriglic eridemia	Perdita di peso, Riduzione dei livelli di folati nel plasma		

I seguenti eventi avversi gravi sono stati segnalati in donne che usavano COC, vedere i paragrafi 4.3 e 4.4.

- Tromboembolia venosa, cioè trombosi venosa profonda delle gambe o pelvica ed embolia polmonare
- Disturbi tromboembolici arteriosi
- Carcinoma cervicale

- Tumori epatici
- Disturbi della cute e del tessuto sottocutaneo: cloasma, eritema nodoso.

La frequenza di diagnosi di carcinoma della mammella è leggermente aumentata tra le donne che usano COC. Poiché il carcinoma della mammella è raro tra le donne sotto i 40 anni, il numero di casi aggiuntivi è piccolo rispetto al rischio globale di carcinoma della mammella. Non è noto il rapporto causale con i COC. Per ulteriori informazioni vedere i paragrafi 4.3 e 4.4.

# Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

# 4.9. Sovradosaggio

Non sono stati segnalati effetti negativi gravi dovuti a sovradosaggio. In conseguenza di un sovradosaggio possono presentarsi sintomi quali nausea, vomito e, in donne giovani, leggera emorragia vaginale. Non vi sono antidoti e un ulteriore trattamento deve essere sintomatico.

# 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

# 5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: contraccettivi ormonali sistemici, associazioni fisse estro-progestiniche. Codice ATC: G03AA10.

I contraccettivi ormonali combinati funzionano mediate soppressione delle gonadotropine. Benché il meccanismo primario sia l'ostruzione dell'ovulazione, altri effetti comprendono cambiamenti del muco cervicale (che rende più difficile allo sperma entrare nell'utero) e dell'endometrio (che riduce la probabilità di un impianto).

I seguenti benefici per la salute di tipo non-contaccettivo associati con l'uso contraccettivi orali sono supportati da studi epidemiologici, che hanno principalmente usato contraccettivi orali contenenti dosi che superavano 35 mcg di etinilestradiolo o 50 mcg di mestranolo.

#### Effetti sulle mestruazioni

Miglioramento della regolarità del ciclo mestruale Riduzione della perdita di sangue e diminuita incidenza dell'anemia da deficienza di ferro Ridotta incidenza della dismenorrea. Effetti che sono associati con l'inibizione dell'ovulazione Ridotta incidenza di gravidanze ectopiche.

#### Altri effetti

Ridotta incidenza della malattia infiammatoria pelvica acuta Ridotta incidenza di cancro endometriale Diminuita incidenza di cancro ovarico.

# 5.2. Proprietà farmacocinetiche

## Gestodene

# <u>Assorbimento</u>

Il gestodene assunto per via orale viene assorbito rapidamente e completamente. Dopo una singola dose la concentrazione sierica massima di 4 ng/ml viene raggiunta in circa un'ora. La biodisponibilità è di circa il 99%.

# Distribuzione

Il gestodene è legato all'albumina sierica e alla globulina che lega gli ormoni sessuali (SHBG). Solo l'1-2% della quantità totale di gestodene nel siero si trova come steroide libero, mentre il 50-70% è specificamente legato all'SHBG. L'aumento di SHBG indotto dall'etinilestradiolo influenza la distribuzione delle proteine del siero, che causa un aumento della frazione legata all'SHBG e una diminuzione della frazione legata all'albumina. Il volume apparente di distribuzione del gestodene è di 0,7 l/kg.

## Biotrasformazione

Il gestodene viene completamente metabolizzato attraverso le note vie del metabolismo degli steroidi. La velocità di eliminazione metabolica dal siero è di 0,8 ml/min/kg. Non vi sono interazioni quando il gestodene viene assunto assieme all'etinilestradiolo.

## Eliminazione

I livelli sierici del gestodene vengono ridotti a due percentuali. La seconda è caratterizzata da un'emivita di 12-15 ore. Il gestodene non viene escreto immodificato. I suoi metaboliti vengono escreti nelle urine e nella bile con un rapporto di 6:4.

L'emivita di eliminazione dei metaboliti è di circa 1 giorno.

## Stato stazionario

La farmacocinetica del gestodene è influenzata dai livelli di SHBG nel siero, che aumentano fino al triplo con l'etinilestradiolo. Dopo somministrazione giornaliera, il livello del gestodene nel siero aumenta fino a circa 4 volte rispetto al valore dopo dose singola e raggiunge lo "stato stazionario" entro la seconda emivita del ciclo di trattamento.

#### Etinilestradiolo

# <u>Assorbimento</u>

L'etinilestradiolo assunto per via orale, viene assorbito rapidamente e completamente. La concentrazione sierica massima di 80 pg/ml viene

raggiunta entro 1-2 ore. La biodisponibilità completa, in conseguenza di una coniugazione presistemica e di un metabolismo di primo passaggio è di circa il 60%.

## Distribuzione

Durante l'allattamento lo 0,02% della dose materna giornaliera viene escreta nel latte materno.

L'etinilestradiolo è principalmente legato non specificamente all'albumina (circa il 98,5%) e causa un aumento delle concentrazioni di SHBG. Il volume di distribuzione apparente è di circa 5 l/kg.

# Biotrasformazione

L'etinilestradiolo è sottoposto a coniugazione presistemica sia nella mucosa dell'intestino tenue sia nel fegato. L'etinilestradiolo viene principalmente metabolizzato per idrossilazione aromatica, ma si formano molti metaboliti idrossilati e metilati e si trovano come metaboliti liberi, glucoronide e solfati coniugati. La velocità di clearance metabolica è di circa 5 ml/min/kg.

## Eliminazione

I livelli sierici dell'etinilestradiolo vengono ridotti a due velocità. La seconda è caratterizzata da un'emivita di 24 ore. L'etinilestradiolo non viene escreto immodificato, ma i suoi metaboliti vengono escreti nelle urine e nella bile con un rapporto di 4:6.

L'emivita di eliminazione dei metaboliti è di circa 1 giorno.

#### Stato stazionario

Lo stato stazionario compare dopo 3-4 giorni ed i livelli sierici dell'etinilestradiolo sono circa il 30-40% più elevati che dopo una singola dose.

# 5.3. Dati preclinici di sicurezza

L'etinilestradiolo e il gestodene non sono genotossici. Studi di carcinogenesi con l'etinilestradiolo da solo o in associazione con diversi progestinici non indicano alcun particolare rischio carcinogeno per le donne quando usato secondo le indicazioni per la contraccezione. Tuttavia, si deve notare che gli ormoni sessuali possono accelerare lo sviluppo di alcuni tessuti e tumori ormone-dipendenti.

Studi di tossicità riproduttiva sulla fertilità, sviluppo del feto e capacità riproduttiva con l'etinilestradiolo da solo o in associazione con progestinici non hanno rivelato effetti indesiderati nell'uomo, quando somministrati come raccomandato.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

# 6.1. Lista degli eccipienti

Nucleo della compressa Magnesio stearato Povidone K-25 Amido di mais Lattosio monoidrato

Rivestimento della compressa Povidone K-90 Macrogol 6000 Talco Calcio Carbonato Saccarosio Cera di lignite

# 6.2. Incompatibilità

Nessuna.

# 6.3. Periodo di validità

3 anni

# 6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.

# 6.5. Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC/Alluminio. Confezioni da 1 x 21 compresse; 3 x 21 compresse, 6 x 21 compresse. Non tutte le confezioni saranno commercializzate.

# 6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

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

Mylan S.p.A. Via Vittor Pisani 20 20124 Milano

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

"20 Mcg/75 Mcg Compresse Rivestite" 1x21 Compresse In Blister Pvc/Al AIC n.: 038808010

"20 Mcg/75 Mcg Compresse Rivestite" 3x21 Compresse In Blister Pvc/Al AIC n.: 038808022

"20 Mcg/75 Mcg Compresse Rivestite" 6x21 Compresse In Blister Pvc/Al AIC n.: 038808034

"30 Mcg/75 Mcg Compresse Rivestite" 1x21 Compresse In Blister Pvc/Al AIC n.: 038808046

#### Documento reso disponibile da AIFA il 07/04/2022

"30 Mcg/75 Mcg Compresse Rivestite" 3x21 Compresse In Blister Pvc/Al

AIC n.: 038808059

"30 Mcg/75 Mcg Compresse Rivestite" 6x21 Compresse In Blister Pvc/Al

AIC n.: 038808061

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

07 Maggio 2009

# 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO