

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Mycyclamen 0,02 mg/3 mg compresse rivestite con film.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

24 compresse rivestite con film di colore rosa (compresse attive).

Ogni compressa rivestita con film contiene 0,02 mg di etinilestradiolo e 3 mg di drospirenone.

Eccipiente con effetti noti: ogni compressa rivestita con film contiene 44 mg di lattosio monoidrato.

4 compresse placebo rivestite con film di colore bianco (inattive):

La compressa non contiene principi attivi.

Eccipiente con effetti noti: ogni compressa rivestita con film contiene 89,5 mg di lattosio anidro.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

La compressa attiva è rosa, rotonda, rivestita con film, con diametro di 5,7 mm.

La compressa di placebo è bianca, rotonda, rivestita con film, con diametro di 5,7 mm.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Contracezione orale.

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Come assumere Mycyclamen

Le compresse devono essere assunte ogni giorno circa alla stessa ora, se necessario con una piccola quantità di liquido, e nell'ordine indicato sulla confezione blister. L'assunzione deve essere continua. La posologia è di una compressa al giorno per 28 giorni consecutivi. Ciascuna confezione blister successiva deve essere iniziata il giorno successivo all'ultima compressa del blister precedente. L'emorragia da interruzione inizia in genere a 2-3 giorni dopo l'inizio delle compresse di placebo (ultima riga del blister) e può non essere ancora terminato prima dell'inizio.

Come iniziare il trattamento con Mycyclamen

- Nessun uso precedente di contraccettivi ormonali (nel mese precedente).

La prima compressa deve essere assunta il primo giorno del ciclo mestruale naturale (cioè il primo giorno della mestruazione).

- Passaggio da un contraccettivo ormonale combinato (contraccettivo orale combinato, anello vaginale o cerotto transdermico).

L'assunzione di Mycyclamen deve iniziare preferibilmente il giorno dopo l'ultima compressa attiva (l'ultima compressa contenente i principi attivi) del precedente contraccettivo orale combinato, o al più tardi il giorno dopo il consueto intervallo libero da pillola o dopo l'ultima compressa di placebo del precedente contraccettivo orale combinato. Nel caso sia stato usato un anello vaginale o un cerotto transdermico, l'assunzione di Mycyclamen deve iniziare preferibilmente il giorno della rimozione, o al più tardi quando dovrebbe essere effettuata 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 progestinico (IUS).

La donna può passare a Mycyclamen in qualsiasi momento se utilizza la pillola a base di solo progestinico (nel caso di un impianto o di uno IUS, il giorno della sua rimozione; nel caso di un iniettabile, il giorno in cui dovrebbe essere praticata l'iniezione successiva). Tuttavia, in tutti questi casi, la donna deve essere avvertita di adottare un metodo contraccettivo di barriera supplementare per i primi 7 giorni di assunzione delle compresse.

- Dopo un aborto nel primo trimestre di gravidanza.

L'assunzione può iniziare immediatamente. In questo caso non è necessario prendere alcuna misura contraccettiva aggiuntiva.

- Dopo un parto o un aborto nel secondo trimestre di gravidanza.

L'assunzione delle compresse deve iniziare fra il 21° e il 28° giorno dopo un parto o un aborto nel secondo trimestre di gravidanza. In caso di inizio successivo, la donna deve essere avvertita di adottare un metodo contraccettivo di barriera supplementare per i primi 7 giorni. Tuttavia, se nel frattempo si fossero avuti rapporti sessuali è necessario escludere una gravidanza, oppure attendere la mestruazione successiva, prima di iniziare ad usare il contraccettivo orale combinato.

Per le donne che allattano vedere paragrafo 4.6.

Comportamento in caso di mancata assunzione di compresse

Le compresse placebo dell'ultima fila (4°) del blister possono essere trascurate. Tuttavia, devono essere eliminate per evitare un prolungamento non intenzionale della fase con compresse placebo. L'avvertenza che segue di riferisce solamente alle **compresse attive dimenticate**.

Se il ritardo nell'assunzione di una compressa è **inferiore alle 24 ore**, la protezione contraccettiva non viene ridotta. La donna deve assumere la compressa appena se ne ricorda e quindi assumere le compresse successive secondo lo schema previsto.

Se il ritardo nell'assunzione di una compressa è **superiore alle 24 ore**, la protezione contraccettiva può essere ridotta. Nel caso di mancata assunzione di compresse valgono le due seguenti regole di base:

1. L'intervallo consigliato con compresse senza ormoni è di 4 giorni. L'assunzione delle compresse non deve mai essere interrotta per più di 7 giorni.
2. Sono necessari 7 giorni di assunzione ininterrotta delle compresse per ottenere un'adeguata soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio.

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

• Giorni 1-7

La compressa dimenticata deve essere assunta non appena la donna se ne ricordi, anche se ciò comporta l'assunzione di due compresse contemporaneamente. Quindi si deve continuare ad assumere le compresse regolarmente come previsto. Inoltre, per i successivi 7 giorni è necessario adottare un metodo contraccettivo di barriera, come il profilattico. Se nei 7 giorni precedenti si sono avuti rapporti sessuali, deve essere presa in considerazione la possibilità che si sia instaurata una gravidanza. Quanto maggiore è il numero di compresse dimenticate e più tale dimenticanza è vicina all'intervallo con compresse placebo, tanto più elevato è il rischio di gravidanza.

• Giorni 8-14

La compressa dimenticata deve essere assunta non appena la donna se ne ricordi, anche se ciò comporta l'assunzione di due compresse contemporaneamente. Quindi si deve continuare ad assumere le compresse regolarmente come previsto. Se le compresse sono state assunte in modo corretto nei 7 giorni precedenti, non è necessario adottare altri metodi contraccettivi supplementari. Tuttavia, se è stata dimenticata più di una compressa, si deve raccomandare l'impiego di precauzioni aggiuntive per 7 giorni.

• Giorni 15-24

Considerata l'imminenza della fase con compresse di placebo, il rischio di ridotta affidabilità contraccettiva è maggiore. Tuttavia, modificando lo schema di assunzione delle compresse, 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 prima compressa dimenticata tutte le compresse siano state assunte correttamente. In caso contrario, è necessario seguire la prima delle due opzioni e adottare anche misure contraccettive supplementari nei 7 giorni seguenti.

1. La compressa dimenticata deve essere assunta non appena la donna se ne ricordi, anche se ciò comporta l'assunzione di due compresse contemporaneamente.

Quindi è necessario continuare ad assumere le compresse regolarmente come previsto fino a quando le compresse attive sono finite. Le 4 compresse di placebo dell'ultima fila devono essere eliminate. Il blister successivo deve essere iniziato immediatamente. È improbabile che si verifichi emorragia da interruzione prima del termine del secondo blister; tuttavia, durante l'assunzione delle compresse, possono presentarsi *spotting* o metrorragia da interruzione.

2. Si può anche consigliare alla donna di interrompere l'assunzione delle compresse attive del blister in uso. In tal caso la donna deve prendere le compresse di placebo dall'ultima riga per un periodo fino a 4 giorni, compresi quelli nei quali sono state dimenticate le compresse, e successivamente riprendere con un nuovo blister.

Se la donna ha dimenticato di prendere alcune compresse e nel periodo con compresse di placebo non si presenta emorragia da interruzione, deve essere considerata l'eventualità di una gravidanza in atto.

Raccomandazioni in caso di disturbi gastrointestinali

In caso di gravi disturbi gastrointestinali (per esempio vomito o diarrea), l'assorbimento può risultare incompleto e devono essere adottate misure contraccettive supplementari.

In caso di vomito entro 3-4 ore dall'assunzione di una compressa, è necessario assumere quanto prima una nuova compressa (sostitutiva). Se possibile, la nuova compressa deve essere assunta entro 12 ore dalla consueta ora di assunzione. Se passano più di 12 ore, si applicano le stesse istruzioni relative alla dimenticanza di compresse, come illustrato nel paragrafo 4.2. "Comportamento in caso di mancata assunzione di compresse". Se non si vuole modificare il consueto schema posologico, si dovrà prelevare la(e) compressa(e) necessaria(e) da un'altra confezione.

Come ritardare l'emorragia da interruzione

Per ritardare una mestruazione si deve continuare con un altro blister di Mycyclamen senza prendere le compresse di placebo dal blister attuale. L'assunzione può essere proseguita per il tempo desiderato fino alla fine del secondo blister. Durante tale assunzione prolungata, possono presentarsi metrorragia da interruzione o spotting. L'assunzione di Mycyclamen deve riprendere regolarmente dopo il periodo con compresse di placebo. Per spostare le mestruazioni a un altro giorno della settimana rispetto a quello in cui si verificano con lo schema attuale, si può consigliare alla donna di abbreviare il primo periodo con compresse di placebo per i giorni desiderati. Quanto più breve sarà tale intervallo, tanto maggiore sarà la possibilità di non presentare emorragia da sospensione, ma emorragia da interruzione o spotting durante il blister successivo (come quando si vuole ritardare la mestruazione).

Modo di somministrazione:

Uso orale

4.3 Controindicazioni

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

- Ipersensibilità alle sostanze attive o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- 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
- Grave malattia epatica in atto o pregressa, fino al ritorno alla normalità dei valori della funzionalità epatica;
- Insufficienza renale grave o acuta;
- Tumori epatici (benigni o maligni) in atto o pregressi;
- Patologie maligne accertate o sospette, dipendenti dagli steroidi sessuali (ad es. degli organi genitali o della mammella);
- Sanguinamento vaginale non diagnosticato;
- L'uso concomitante di Mycyclamen e di medicinali contenenti ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir (vedere paragrafi 4.4 e 4.5) è controindicato.

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 Mycyclamen 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 Mycyclamen debba essere interrotto.

In caso di TEV o di TEA, l'uso dei contraccettivi ormonali combinati deve essere sospeso. Se si inizia una terapia anticoagulante, si deve iniziare una contraccezione alternativa adeguata a causa della teratogenicità della terapia anticoagulante (cumarinici).

Patologie circolatorie

Rischio di tromboembolia venosa (TEV)

L'uso di qualsiasi contraccettivo ormonale combinato 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 Mycyclamen 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 Mycyclamen 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 contraccettivi ormonali combinati viene ripresa dopo una pausa di 4 o più settimane.**

Circa 2 donne su 10.000 che non usano contraccettivi ormonali combinati 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 contraccettivi ormonali combinati contenente drospirenone, tra 9 e 12 svilupperanno una TEV in un anno; questo dato si confronta con circa 6² donne che usano contraccettivi ormonali combinati contenente levonorgestrel.

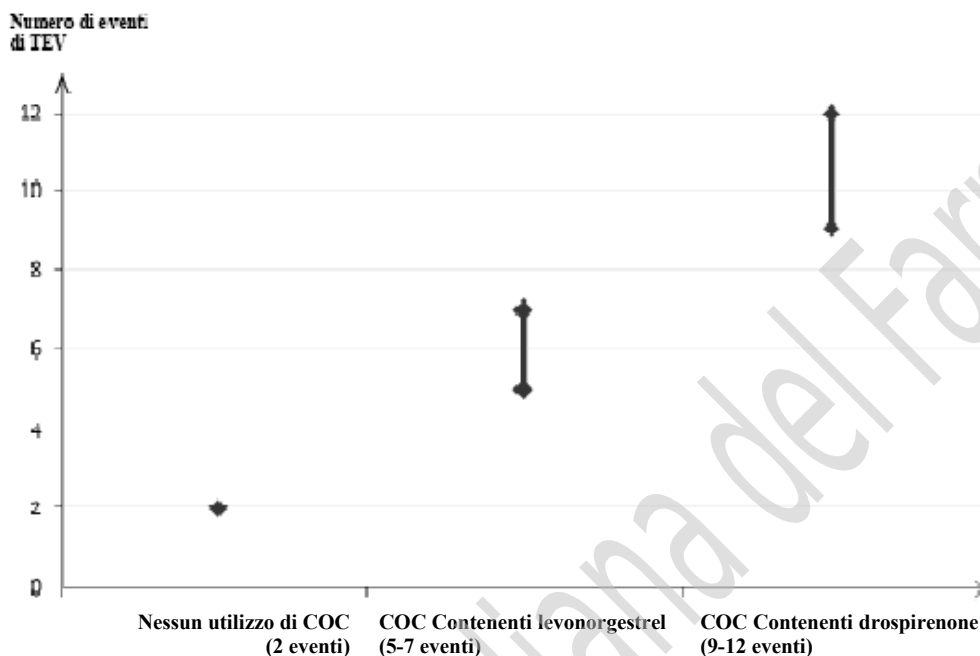
¹ Queste incidenze sono state stimate dalla totalità dei dati di studi epidemiologici, usando i rischi relativi dei diversi prodotti rispetto ai contraccettivi ormonali combinati contenenti levonorgestrel.

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

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

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

Numero di eventi di TEV per 10.000 donne in un anno



Molto raramente, in donne che usano i contraccettivi ormonali combinati, sono stati segnalati casi di trombosi in altri vasi sanguigni, ad esempio, vene e arterie epatiche, mesenteriche, renali e retiniche.

Fattori di rischio di TEV

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

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

Tabella: Fattori di rischio di TEV

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

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	della mobilità. Per evitare gravidanze indesiderate si deve utilizzare un altro metodo contraccettivo. Se Mycyclamen 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 contraccettivi ormonali combinati.
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 contraccettivo ormonale combinato.

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 contraccettivi ormonali combinati a un aumento del rischio di tromboembolie arteriose (infarto miocardico) o di incidenti cerebrovascolari (ad es. attacco ischemico transitorio, ictus). Gli eventi tromboembolici arteriosi possono essere fatali.

Fattori di rischio di TEA

Il rischio di complicanze tromboemboliche arteriose o di un incidente cerebrovascolare nelle donne che utilizzano contraccettivi ormonali combinati aumenta in presenza di fattori di rischio (vedere la tabella). Mycyclamen 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 contraccettivo ormonale combinato (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 contraccettivo ormonale combinato. Alle donne di età superiore a 35 anni che continuano a fumare deve essere vivamente consigliato l'uso di un metodo contraccettivo diverso.
Iperensione	
Obesità (indice di massa corporea (IMC) superiore a 30 kg/m ²)	Il rischio aumenta considerevolmente all'aumentare dell'IMC. Particolarmente importante nelle donne con altri fattori di rischio.
Anamnesi familiare positiva (tromboembolia arteriosa in un fratello o un genitore, specialmente in età relativamente giovane, cioè prima dei 50 anni).	Se si sospetta una predisposizione ereditaria, la donna deve essere inviata a uno specialista per un parere prima di decidere l'assunzione di qualsiasi contraccettivi ormonali combinati.
Emicrania	Un aumento della frequenza o della gravità dell'emicrania durante l'uso di contraccettivi ormonali combinati (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 contraccettivo ormonale combinato.

I sintomi di incidente cerebrovascolare possono includere:

- intorpidimento o debolezza improvvisa del viso, di un braccio o di una gamba, soprattutto su un lato del corpo;

- improvvisa difficoltà a camminare, capogiri, perdita dell'equilibrio o della coordinazione;
- improvvisa confusione, difficoltà di elocuzione o di comprensione;
- improvvisa difficoltà a vedere con uno o con entrambi gli occhi;
- improvvisa emicrania, grave o prolungata, senza causa nota;
- perdita di conoscenza o svenimento con o senza convulsioni.

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

I sintomi di infarto miocardico (IM) possono includere:

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

Tumori

In alcuni studi epidemiologici è stato segnalato un aumento del rischio di cancro della cervice nelle utilizzatrici di contraccettivi orali combinati per lunghi periodi (>5 anni), ma è tuttora controverso in che misura questo risultato sia attribuibile agli effetti confondenti dovuti al comportamento sessuale e ad altri fattori quale il papilloma virus umano (HPV).

Una meta-analisi di 54 studi epidemiologici ha evidenziato che le donne che usano attualmente un contraccettivo orale combinato hanno un rischio relativo lievemente aumentato (RR=1,24) di avere diagnosticato un cancro della mammella. L'eccesso di rischio scompare gradualmente nel corso dei 10 anni successivi all'interruzione dei contraccettivi orali combinati. 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 un contraccettivo orale combinato è modesto in rapporto al rischio complessivo di cancro della mammella. Tali studi non forniscono alcuna prova di una relazione causale. L'aumento del rischio osservato può essere dovuto ad una più precoce diagnosi di cancro della mammella nelle donne che usano contraccettivi orali combinati, agli effetti biologici degli stessi o ad una combinazione di entrambi i fattori. Il cancro mammario diagnosticato nelle utilizzatrici di contraccettivi orali combinati tende ad essere clinicamente meno avanzato rispetto a quello diagnosticato nelle donne che non ne hanno mai fatto uso.

Nelle donne che assumono contraccettivi orali combinati sono stati segnalati raramente tumori epatici benigni e, ancor più raramente, tumori epatici maligni. In casi isolati, questi tumori hanno provocato emorragie intra-addominali pericolose per la vita. Se una donna che assume un contraccettivo orale combinato dovesse presentare forte dolore nella parte alta dell'addome, ingrossamento epatico o segni indicativi di emorragia intraddominale, nel fare la diagnosi differenziale deve essere presa in considerazione la possibilità che si tratti di un tumore epatico.

Con l'uso dei contraccettivi orali combinati a dosi più alte (50 microgrammi di etinilestradiolo) il rischio di cancro dell'endometrio e dell'ovaio è ridotto. Rimane da confermare se questo valga anche per i contraccettivi orali combinati a dosi più basse.

Altre condizioni

La componente progestinica di Mycyclamen è un antagonista dell'aldosterone con proprietà di risparmio del potassio. Nella maggior parte dei casi, non sono da attendersi aumenti dei livelli di potassio. In uno studio clinico, tuttavia, in alcune pazienti con compromissione della funzionalità renale lieve o moderata che

assumevano contemporaneamente medicinali risparmiatori di potassio, i livelli sierici di potassio sono aumentati leggermente, ma non in modo significativo, durante l'assunzione di drospirenone. Quindi, si raccomanda di monitorare il potassio sierico durante il primo ciclo di trattamento nelle pazienti che presentino insufficienza renale e che abbiano un valore di potassio sierico pre-trattamento nella parte alta dell'intervallo di riferimento, e ciò in modo particolare se assumono contemporaneamente medicinali risparmiatori di potassio. Vedere anche il paragrafo 4.5.

Le donne con ipertrigliceridemia o anamnesi familiare di tale condizione possono presentare un aumento del rischio di pancreatite durante l'uso di contraccettivi orali combinati.

Benché in molte donne che assumono contraccettivi orali combinati sia stato riscontrato un lieve innalzamento della pressione sanguigna, un aumento clinicamente rilevante è raro. Solo in questi rari casi è giustificata un'immediata sospensione dei contraccettivi orali combinati. Se, durante l'uso di un contraccettivo orale combinato in una paziente con preesistente ipertensione, i valori della pressione sanguigna sono costantemente elevati o un incremento significativo della pressione sanguigna non risponde adeguatamente alla terapia antiipertensiva, il contraccettivo orale combinato deve essere sospeso. Se ritenuto appropriato, l'impiego del contraccettivo orale combinato può essere ripreso qualora, a seguito di terapia antiipertensiva, la pressione sanguigna si sia normalizzata.

Sia durante la gravidanza sia durante l'assunzione di contraccettivi orali combinati è stata segnalata comparsa o aggravamento delle condizioni di seguito elencate, ma l'associazione con l'uso contraccettivi orali combinati è inconclusiva: ittero e/o prurito da colestasi, formazione di calcoli biliari, porfiria, lupus eritematoso sistemico, sindrome emolitico-uremica, corea di Sydenham, herpes gestationis, perdita dell'udito da otosclerosi.

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

Disturbi acuti o cronici della funzione epatica possono richiedere l'interruzione del trattamento con il contraccettivo orale combinato fino a quando gli indici di funzionalità epatica non siano tornati alla norma. La ricomparsa di ittero colestatico e/o prurito da colestasi già manifestatosi in gravidanza o durante un precedente trattamento con steroidi sessuali richiede l'interruzione del contraccettivo orale combinato.

Sebbene i contraccettivi orali combinati possano avere un effetto sulla resistenza periferica all'insulina e sulla tolleranza al glucosio, non vi è evidenza della necessità di modificare il regime terapeutico nelle pazienti diabetiche che usano contraccettivi orali combinati a basse dosi (contenenti <0,05 mg di etinilestradiolo). Tuttavia, le donne diabetiche devono essere attentamente monitorate, specialmente all'inizio del trattamento con contraccettivi orali combinati.

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.

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

Occasionalmente può verificarsi cloasma, specialmente nelle donne con anamnesi di cloasma gravidico. Le donne con tendenza al cloasma devono evitare l'esposizione al sole o ai raggi ultravioletti durante l'uso dei contraccettivi orali combinati.

Aumento dei livelli di ALT

Durante studi clinici con pazienti affetti dal virus dell'epatite C (HCV) e trattati con medicinali a base di ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir con o senza ribavirina, sono stati registrati aumenti dei livelli della transaminasi (ALT) oltre 5 volte il limite superiore del range accettabile e ciò è stato significativamente più frequente in donne che utilizzavano medicinali contenenti etinilestradiolo, come ad esempio i contraccettivi ormonali combinati (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

Esami/visite mediche

Prima di iniziare o di riprendere l'uso di Mycyclamen 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 Mycyclamen rispetto ad altri contraccettivi ormonali combinati, 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.

Ridotta efficacia

L'efficacia dei contraccettivi orali combinati può diminuire in caso di mancata assunzione di compresse (vedere paragrafo 4.2), di disturbi gastrointestinali (vedere paragrafo 4.2) o di 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 metrorragia da interruzione), 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 un'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 il periodo con compresse placebo. 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 prima della mancata emorragia da interruzione il contraccettivo orale combinato non è stato assunto secondo le indicazioni, oppure le emorragie da interruzione non verificatesi sono due, è necessario escludere una gravidanza prima di proseguire l'uso del contraccettivo orale combinato.

Mycyclamen contiene lattosio e sodio

Ogni compressa rosa di Mycyclamen contiene 44 mg di lattosio monoidrato, ogni compressa bianca contiene 89,5 mg di lattosio anidro. Le pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit totale di lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio che seguono una dieta senza lattosio, devono tenere conto di questa quantità.

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Nota: devono essere consultate le informazioni riportate nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di medicinali assunti in concomitante allo scopo di identificare possibili interazioni.

Interazioni farmacodinamiche

L'uso concomitante con medicinali contenenti ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir, con o senza ribavirina, può incrementare il rischio di aumento dei livelli di transaminasi ALT (vedere paragrafi 4.3 e 4.4). Di conseguenza, le pazienti che utilizzano Mycyclamen devono ricorrere ad un metodo di contraccezione alternativo (per es. contraccettivi progestinici o metodi non ormonali) prima di iniziare il trattamento con questa combinazione di farmaci. È possibile ricominciare ad assumere Mycyclamen dopo 2 settimane dal completamento della terapia con questa combinazione di farmaci.

- Effetti di altri medicinali su Mycyclamen

Interazioni possono verificarsi con farmaci che inducono gli enzimi microsomiali che possono causare un aumento della clearance degli ormoni sessuali e che possono portare a metrorragia da interruzione e/o a insuccesso del metodo contraccettivo. In letteratura sono state segnalate le seguenti interazioni.

Trattamento

L'induzione enzimatica può già essere osservata dopo pochi giorni di trattamento. L'induzione enzimatica massima si osserva in genere dopo poche settimane. Dopo la cessazione della terapia l'induzione enzimatica può protrarsi per circa 4 settimane.

Trattamento a breve termine

Le donne in trattamento con farmaci induttori enzimatici devono temporaneamente usare un metodo di barriera o un altro metodo contraccettivo in aggiunta al contraccettivo orale combinato. Il metodo di barriera deve essere usato durante l'intero periodo di somministrazione della terapia concomitante e per 28 giorni dopo la sua sospensione. Se la somministrazione del medicinale concomitante si estende oltre la fine delle compresse attive del blister corrente del contraccettivo orale combinato, le compresse di placebo devono essere eliminate e il blister successivo di contraccettivo orale combinato deve essere iniziato immediatamente.

Trattamento a lungo termine

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

Le seguenti interazioni sono state riportate in letteratura.

Sostanze che aumentano la clearance dei contraccettivi orali combinati (diminuita efficacia dei contraccettivi orali combinati a causa di induzione enzimatica), ad es.:

Barbiturici, bosentan, carbamazepina, fenitoina, primidone, rifampicina e i farmaci anti-HIV ritonavir, nevirapina ed efavirenz e probabilmente anche felbamato, griseofulvina, oxcarbazepina, topiramato e prodotti contenenti il rimedio erboristico Erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*)

Sostanze con effetti variabili sulla clearance dei contraccettivi orali combinati

Quando co-somministrate con un contraccettivo orale combinato, molte associazioni di inibitori della proteasi HIV e inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa, incluse le associazioni con inibitori del virus

dell'epatite C (HCV), possono aumentare o diminuire le concentrazioni plasmatiche di estrogeni o progestinici. In alcuni casi l'effetto netto di queste alterazioni può essere clinicamente rilevante.

Pertanto, devono essere consultate le informazioni prescrittive dei farmaci anti-HIV/HCV per identificare le potenziali interazioni e ogni raccomandazione correlata. In caso di qualsiasi dubbio si deve usare un metodo contraccettivo addizionale di barriera da parte delle donne in terapia con inibitori della proteasi o inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa.

Sostanze che diminuiscono la clearance dei contraccettivi orali combinati (inibitori enzimatici)
La rilevanza clinica delle potenziali interazioni con gli inibitori enzimatici rimane sconosciuta.

La concomitante somministrazione di forti inibitori del CYP3A4 può aumentare le concentrazioni plasmatiche dell'estrogeno o del progestinico o di entrambi.

In uno studio a dosi multiple con un'associazione di drospirenone (3 mg/die) / etinilestradiolo (0,02 mg/die), la co-somministrazione di ketoconazolo, potente inibitore del CYP3A4, per 10 giorni, ha aumentato la AUC (0-24 ore) del drospirenone e dell'etinilestradiolo rispettivamente di 2,7 e 1,4 volte.

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

- Effetti di Mycyclamen su altri medicinali

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

Sulla base degli studi di inibizione in vitro e degli studi di interazione in vivo eseguiti in donne volontarie che usavano l'omeprazolo, la simvastatina e o il midazolam come substrato marker, un'interazione clinicamente rilevante del drospirenone, alla dose di 3 mg, con il metabolismo mediato dal citocromo P450, di altri principi attivi è improbabile.

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

- Altre forme di interazione

Nei pazienti senza insufficienza renale, l'uso concomitante di drospirenone e di ACE-inibitori o FANS non ha mostrato di esercitare un effetto significativo sul potassio sierico. Tuttavia, l'uso contemporaneo di Mycyclamen con antagonisti dell'aldosterone o diuretici risparmiatori di potassio non è stato studiato. In questo caso, deve essere monitorato il potassio sierico durante il primo ciclo di trattamento. Vedere anche paragrafo 4.4.

- 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 funzionalità epatica, tiroidea, surrenalica e renale, i livelli plasmatici delle proteine (carrier), quali ad es. la globulina legante i corticosteroidi e le frazioni lipido/lipoproteiche, i parametri del metabolismo glucidico e i parametri della coagulazione e della fibrinolisi. Le variazioni generalmente rimangono entro i limiti di norma. Il drospirenone provoca un aumento dell'attività reninica plasmatica e dell'aldosterone plasmatico, a causa della sua debole attività antimineralcorticoidica.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Mycyclamen non è indicato in gravidanza.

Nel caso di insorgenza di una gravidanza durante l'utilizzo di Mycyclamen, il medicinale deve essere immediatamente sospeso. Studi epidemiologici di grandi dimensioni non hanno mostrato né aumento del rischio di malformazioni congenite in bambini nati da donne che avevano fatto uso di contraccettivi orali combinati prima della gravidanza, né effetti teratogeni in caso di assunzione accidentale di contraccettivi orali combinati durante la gravidanza.

Studi sugli animali hanno mostrato effetti indesiderati durante la gravidanza e l'allattamento (vedere paragrafo 5.3). In base a questi dati nell'animale non possono essere esclusi effetti indesiderati dovuti all'azione ormonale dei principi attivi. Tuttavia, l'esperienza clinica generale con i contraccettivi orali combinati durante la gravidanza non ha fornito alcuna evidenza di un reale effetto indesiderato nell'uomo.

I dati disponibili sull'uso di Mycyclamen in gravidanza sono troppo limitati per poter trarre conclusioni circa gli effetti negativi di Mycyclamen sulla gravidanza o sulla salute del feto o del neonato. A tutt'oggi non sono disponibili dati epidemiologici rilevanti.

Il maggior rischio di tromboembolia nel periodo dopo il parto, deve essere preso in considerazione quando viene ripresa l'assunzione di Mycyclamen (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. Pertanto, l'uso dei contraccettivi orali combinati non deve essere di norma raccomandato fino a quando lo svezzamento non sia stato completato. Modeste quantità di steroidi ad azione contraccettiva e/o di loro metaboliti possono essere escrete nel latte materno durante l'uso di contraccettivi orali combinati. Tali quantità possono avere effetti sul bambino.

Fertilità

Mycyclamen è indicato nella prevenzione della gravidanza. Per informazioni sul ripristino della fertilità, vedere paragrafo 5.1.

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

Non sono stati condotti studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Non è stato osservato alcun effetto sulla capacità di guidare e di usare macchinari nelle utilizzatrici di contraccettivi orali combinati.

4.8 Effetti indesiderati

Per gli effetti indesiderati gravi nelle utilizzatrici di contraccettivi orali combinati vedere anche al paragrafo 4.4.

Nel corso dell'impiego di Mycyclamen sono state segnalate le seguenti reazioni avverse.

La tabella sottostante riporta le reazioni avverse per sistemi e organi secondo MedDRA (MedDRA SOC). Le frequenze sono derivate dai dati degli studi clinici. Il termine MedDRA più appropriato viene usato per descrivere una certa reazione avversa, i suoi sinonimi e le condizioni correlate.

Reazioni avverse che sono state associate con l'uso di Mycyclamen come contraccettivo orale o nel trattamento dell'acne vulgaris secondo la classificazione MedDRA per classi di organi e sistemi e i termini MedDRA.

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza delle reazioni avverse				
	(Versione MedDRA 9.1)	Comune (≥1/100, <1/10)	Non comune (≥1/1.000, <1/100)	Rara (≥1/10.000, <1/1.000)	Non nota (non può essere stimata dai dati disponibili)
Infezioni e infestazioni				Candidosi	
Patologie del sistema emolinfopoietico				Anemia trombocitemia	
Disturbi del sistema Immunitario				Reazione allergica	Ipersensibilità
Patologie endocrine				Disturbi endocrini	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione				Aumento dell'appetito, anoressia, iperkaliemia, iponatriemia	
Disturbi psichiatrici	Labilità emozionale	Depressione, nervosismo, sonnolenza		Anorgasmia, insonnia	
Patologie del sistema Nervoso	Cefalea	Capogiri, parestesia		Vertigini, tremore	
Patologie dell'occhio				Congiuntivite, occhi secchi, disturbi dell'occhio	
Patologie cardiache				Tachicardia	
Patologie vascolari		Emicrania, vena varicosa, ipertensione,		Flebite, disturbi vascolari, epistassi, sincope, tromboembolia arteriosa (TEA) e tromboembolia venosa (TEV)	
Patologie Gastrointestinali	Nausea	Dolore addominale, vomito, dispepsia, flatulenza, gastrite, diarrea		Addome dilatato, disturbi gastrointestinali, ripienezza gastrica, ernia iatale, candidosi orale, stipsi, secchezza delle fauci	
Patologie				Dolore biliare,	

epatobiliari			colecistite	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Acne, prurito, eruzione cutanea	Cloasma, eczema, alopecia, dermatite acneiforme, pelle secca, eritema nodoso, ipertricosi, disturbi della pelle, strie, dermatite da contatto, dermatite da fotosensibilità, noduli cutanei	Eritema multiforme
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Dolore alla schiena, dolore alle estremità, crampi muscolari		
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Dolore al seno, metrorraggia*, amenorrea	Candidosi vaginale, dolore pelvico, ingrossamento del seno, mastopatia fibrocistica, sanguinamento uterino/vaginale*, secrezione vaginale, vampate di calore, vaginite, disturbi mestruali, dismenorrea, ipomenorrea, menorragia, secchezza vaginale, PAP test sospetto, diminuzione della libido	Dispareunia, vulvovaginite, sanguinamento post-coitale, emorragia da interruzione, ciste al seno, iperplasia mammaria, neoplasia mammaria, polipo cervicale, atrofia dell'endometrio, ciste ovarica, ingrossamento uterino	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Astenia, aumento della sudorazione, edema (edema generalizzato, edema periferico, edema del viso)	Malessere	
Esami diagnostici		Aumento di peso	Diminuzione di peso	

* Irregolarità del sanguinamento di solito scompaiono con la continuazione del trattamento

Descrizione di alcune reazioni avverse

Nelle donne che usano contraccettivi ormonali combinati è stato osservato un aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi e venosi e di eventi trombo-embolici, compresi infarto del miocardio, ictus, attacchi

ischemici transitori, trombosi venosa ed embolia polmonare, che sono discussi con maggiore dettaglio al paragrafo 4.4.

Nelle donne che usano contraccettivi orali combinati sono stati osservati i seguenti eventi avversi seri, che sono discussi al paragrafo 4.4:

- disturbi trombo-embolici venosi
- disturbi trombo-embolici arteriosi
- ipertensione;
- tumori epatici;
- insorgenza o aggravamento di condizioni per le quali l'associazione con l'uso dei contraccettivi orali combinati non è dimostrata: morbo di Crohn, colite ulcerosa, epilessia, emicrania, mioma uterino, porfiria, lupus eritematoso sistemico, herpes gestationis, corea di Sydenham, sindrome emolitico-uremica, ittero colestatico;
- cloasma;
- disturbi cronici o acuti della funzionalità epatica possono richiedere l'interruzione dei contraccettivi orali combinati fino a quando gli indici di funzionalità epatica non siano ritornati nella norma;
- nelle donne con angioedema ereditario gli estrogeni esogeni possono indurre o aggravare i sintomi dell'angioedema.

La frequenza di diagnosi di cancro mammario tra le utilizzatrici di contraccettivi orali combinati è aumentata molto lievemente. Dato che il cancro mammario è raro nelle donne di età inferiore a 40 anni, il numero di casi in più è modesto rispetto al rischio complessivo di cancro mammario. Non è noto se vi sia un rapporto di causalità con i contraccettivi orali combinati. Per ulteriori informazioni vedere i paragrafi 4.3 e 4.4.

Interazioni

Sanguinamenti intermestruali e/o inefficacia contraccettiva, possono risultare 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 <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Non si ha ad oggi esperienza di sovradosaggio con Mycyclamen. Sulla base dell'esperienza generale con i contraccettivi orali combinati, i sintomi che possono verificarsi in tal caso sono: nausea, vomito e emorragia da sospensione. L'emorragia da sospensione può anche avvenire nelle ragazze prima del menarca, se assumono accidentalmente questo medicinale. Non vi sono antidoti e il trattamento deve essere sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: progestinici ed estrogeni, combinazioni fisse.

Codice ATC: G03AA12.

Indice di Pearl per l'insuccesso del metodo: 0,41 (limite superiore dell'intervallo di confidenza bilaterale al 95%: 0,85).

Indice di Pearl complessivo (insuccesso del metodo + errore della paziente): 0,80 (limite superiore dell'intervallo di confidenza bilaterale al 95%: 1,30).

Meccanismo d'azione

L'effetto contraccettivo di Mycyclamen si basa sull'interazione di vari fattori, i più importanti dei quali sono l'inibizione dell'ovulazione e i cambiamenti che si verificano a livello dell'endometrio.

Effetti farmacodinamici

In uno studio sull'inibizione dell'ovulazione durante 3 cicli, confrontando drospirenone 3 mg / etinilestradiolo 0,20 mg in un regime di 24 giorni e di 21 giorni, il regime di 24 giorni è stato associato con una maggior soppressione dello sviluppo follicolare. Dopo errori di dosaggio eseguiti intenzionalmente durante il terzo ciclo di trattamento, una maggior proporzione di donne durante il regime di 21 giorni ha mostrato attività ovarica inclusa ovulazioni impreviste, rispetto alle donne che seguivano il regime di 24 giorni. L'attività ovarica è ritornata ai livelli pre-trattamento durante il ciclo post-trattamento nel 91,8% delle donne che hanno seguito il regime di 24 giorni.

Efficacia e sicurezza clinica

Mycyclamen è un contraccettivo orale combinato contenente etinilestradiolo e il progestinico drospirenone. Alla dose terapeutica, il drospirenone possiede anche proprietà antiandrogene e deboli proprietà antimineralcorticoidi. Esso è privo di attività estrogenica, glucocorticoide e antiglicocorticoide. Questo conferisce al drospirenone un profilo farmacologico simile a quello del progesterone naturale.

Dai dati degli studi clinici sembra che le deboli proprietà antimineralcorticoidi di Mycyclamen si traducano in un debole effetto antimineralcorticoide.

Due studi multicentrici in doppio cieco, controllati verso placebo, sono stati condotti per valutare l'efficacia e la sicurezza di Etinilestradiolo e Drospirenone in donne con acne volgare moderata.

Dopo 6 mesi di trattamento, in confronto con il placebo Etinilestradiolo e Drospirenone ha mostrato una riduzione statisticamente significativa del 15,6% (49,3% vs. 33,7%) delle lesioni infiammatorie, del 18,5% (40,6% vs. 22,1%) delle lesioni non infiammatorie e del 16,5% (44,4% vs. 28,1%) del conteggio totale delle lesioni. In aggiunta una maggior percentuale di soggetti, 11,6% (18,6% vs. 6,8%) ha mostrato un punteggio "clear" o "almost clear" della scala Investigator's Static Global Assessment (ISGA).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Drospirenone

Assorbimento

Dopo somministrazione orale, il drospirenone viene assorbito rapidamente e quasi completamente. La concentrazione massima di principio attivo nel siero di 38 ng/ml viene raggiunta 1-2 ore dopo singola assunzione. La biodisponibilità è compresa fra il 76 e l'85%. La contemporanea ingestione di cibo non ha alcuna influenza sulla biodisponibilità del drospirenone.

Distribuzione

Dopo somministrazione orale, i livelli di drospirenone nel siero diminuiscono con un'emivita di 31 ore. Il drospirenone si lega all'albumina sierica, ma non alla globulina legante gli ormoni sessuali (SHBG) o alla globulina legante i corticoidi (CBG). Solamente il 3-5% della concentrazione totale del principio attivo nel siero è presente sotto forma di steroide libero. L'aumento della SHBG indotto dall'etinilestradiolo non influenza il legame del drospirenone con le proteine sieriche. Il volume apparente di distribuzione medio del drospirenone è di $3,7 \pm 1,2$ l/kg.

Biotrasformazione

Dopo somministrazione orale, il drospirenone viene completamente metabolizzato. I principali metaboliti nel plasma sono la forma acida del drospirenone, prodotto dall'apertura dell'anello lattonico, e il 4,5-diidro-drospirenone-3-solfato, formato dalla riduzione e dalla successiva solfatazione. Inoltre, il drospirenone è soggetto a metabolismo ossidativo, catalizzato dal CYP3A4.

In vitro il drospirenone è in grado di inibire da debolmente a moderatamente, gli enzimi CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4 del citocromo P450.

Eliminazione

La clearance metabolica del drospirenone nel siero è $1,5 \pm 0,2$ ml/min/kg. Il drospirenone viene eliminato in forma immodificata solamente in tracce. I metaboliti del drospirenone vengono eliminati con le feci e con le urine in un rapporto di circa 1,2-1,4. L'emivita di escrezione dei metaboliti con le urine e le feci è circa 40 ore.

Condizioni allo stato stazionario

Durante un ciclo di trattamento, le concentrazioni sieriche massime allo stato stazionario di drospirenone di circa 70 ng/ml vengono raggiunte dopo circa 8 giorni di trattamento. Si verifica un accumulo dei livelli sierici di drospirenone di un fattore pari a circa 3, come conseguenza del rapporto tra l'emivita e l'intervallo tra le somministrazioni.

Popolazioni particolari di pazienti

Effetto della compromissione della funzione renale

I livelli sierici di drospirenone allo stato stazionario nelle donne con lieve compromissione della funzionalità renale (clearance della creatinina CLCr, 50-80 ml/min) sono paragonabili a quelli delle donne con funzionalità renale normale. I livelli sierici di drospirenone sono in media del 37% più alti nelle donne con compromissione della funzionalità renale moderata (CLCr, 30-50 ml/min) rispetto a quelli delle donne con funzionalità renale normale. Il trattamento con drospirenone risulta anche ben tollerato dalle donne con funzionalità renale lievemente e moderatamente compromessa. Il trattamento con drospirenone non mostra nessun effetto clinicamente significativo sulla concentrazione sierica di potassio.

Effetto della compromissione della funzione epatica

In uno studio a dose singola in volontarie con moderata compromissione della funzionalità epatica, la clearance orale (CL/F) era diminuita di circa il 50% rispetto a quella delle pazienti con funzionalità epatica normale. La riduzione della clearance osservata nelle volontarie con moderata compromissione della funzionalità epatica non ha dato luogo a evidenti differenze in termini di concentrazioni sieriche di potassio. Anche in presenza di diabete e trattamento concomitante con spironolattone (due fattori che possono predisporre a iperkaliemia) non è stato osservato un aumento del potassio sierico al di sopra del limite superiore di normalità. Si può concludere che il drospirenone è ben tollerato nei pazienti con compromissione della funzionalità epatica lieve o moderata (Child-Pugh B).

Gruppi etnici

Non sono state osservate differenze rilevanti nella farmacocinetica del drospirenone o dell'etinilestradiolo tra le donne giapponesi e caucasiche.

Etinilestradiolo

Assorbimento

Dopo somministrazione orale, l'etinilestradiolo viene assorbito rapidamente e completamente. Concentrazioni sieriche massime di circa 33 pg/ml vengono raggiunte entro 1-2 ore dopo singola assunzione. La biodisponibilità assoluta è di circa il 60%, come conseguenza di una coniugazione presistemica e del metabolismo di primo passaggio. La contemporanea ingestione di cibo ha ridotto la biodisponibilità dell'etinilestradiolo in circa il 25% dei soggetti studiati, mentre non è stato osservato nessun cambiamento negli altri.

Distribuzione

I livelli sierici di etinilestradiolo diminuiscono con andamento bifasico e la fase terminale di eliminazione è caratterizzata da un'emivita di circa 24 ore. L'etinilestradiolo è in gran parte legato all'albumina sierica (circa il 98,5%), ma in modo aspecifico, e induce un aumento nelle concentrazioni sieriche della SHBG e della globulina legante i corticoidi (CBG). È stato calcolato un volume apparente di distribuzione di circa 5 l/kg.

Biotrasformazione

L'etinilestradiolo è soggetto a un significativo metabolismo di "primo passaggio" intestinale ed epatico. L'etinilestradiolo è metabolizzato principalmente mediante idrossilazione aromatica, ma si forma una grande varietà di metaboliti idrossilati e metilati, che sono presenti sia come metaboliti liberi sia come coniugati con glucuronidi e solfati. La clearance metabolica dell'etinilestradiolo è di circa 5 ml/min/kg.

L'etinilestradiolo *in vitro* è un inibitore reversibile del CYP2C19, CYP1A1 e CYP1A2 ed anche un inibitore, basato sul meccanismo, del CYP3A4/5, CYP2C8, e CYP2J2.

Eliminazione

L'etinilestradiolo non viene eliminato in forma immodificata in misura significativa. I metaboliti dell'etinilestradiolo vengono eliminati secondo un rapporto urina/bile di 4:6. L'emivita di escrezione dei metaboliti è di circa 1 giorno.

Condizioni allo stato stazionario

Le condizioni dello stato stazionario si raggiungono durante la seconda metà di un ciclo di trattamento e i livelli di etinilestradiolo nel siero mostrano un accumulo di un fattore compreso approssimativamente tra 2,0 e 2,3.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli animali di laboratorio gli effetti del drospirenone e dell'etinilestradiolo sono limitati a quelli associati alla loro riconosciuta attività farmacologica. In particolare, gli studi di tossicità riproduttiva hanno mostrato negli animali effetti embriotossici e fetotossici che sono considerati specie-specifici. Ad esposizioni superiori a quelle che si verificano nelle utilizzatrici di etinilestradiolo e drospirenone, sono stati osservati effetti sulla differenziazione sessuale nei feti di ratto, ma non nella scimmia.

Valutazione del rischio ambientale (Environmental Risk Assessment, ERA)

Studi sulla valutazione del rischio ambientale indicano che etinilestradiolo e drospirenone possono presentare un rischio per l'ambiente acquatico (vedere paragrafo 6.6).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Compresse attive rivestite con film (rosa):

Nucleo della compressa

Lattosio monoidrato

Amido pregelatinizzato (di mais)

Povidone (E1201)

Croscarmellosa sodica

Polisorbato 80 (E433)

Magnesio stearato (E470b).

Rivestimento della compressa

Polivinil alcool parzialmente idrolizzato
Titanio diossido (E171)
Macrogol
Talco (E553b)
Ferro ossido giallo (E172)
Ferro ossido rosso (E172)
Ferro ossido nero (E172).

Comprese placebo rivestite con film (bianche):

Nucleo della compressa

Lattosio anidro
Povidone (E1201).
Magnesio stearato (E470b).

Rivestimento della compressa

Polivinil alcool parzialmente idrolizzato
Titanio diossido (E171)
Macrogol
Talco (E553b).

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 30°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC/PVDC-Alluminio da trasparenti a leggermente opachi.

Confezioni da:

1x28 compresse rivestite con film (24 compresse attive più 4 compresse di placebo)
3x28 compresse rivestite con film (24 compresse attive più 4 compresse di placebo)
6x28 compresse rivestite con film (24 compresse attive più 4 compresse di placebo)
13x28 compresse rivestite con film (24 compresse attive più 4 compresse di placebo).
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Questo medicinale può rappresentare un rischio per l'ambiente (vedere paragrafo 5.3). Il medicinale non utilizzato o i materiali di scarto devono essere smaltiti in conformità alle normative locali.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

042131019 - "0,02 mg/3 mg compresse rivestite con film" 1 X (24+4) compresse in blister
Pvc/Pvdc/Al

042131021 - "0,02 mg/3 mg compresse rivestite con film" 3 X (24+4) compresse in blister
Pvc/Pvdc/Al

042131033 - "0,02 mg/3 mg compresse rivestite con film" 6 X (24+4) compresse in blister
Pvc/Pvdc/Al

042131045 - "0,02 mg/3 mg compresse rivestite con film" 13 X (24+4) compresse in blister
Pvc/Pvdc/Al

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

6 Dicembre 2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO