RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Effilevo 0,10 mg / 0,02 mg, compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 0,10 mg di levonorgestrel e 0,02 mg di etinilestradiolo

Eccipienti con effetti noti:
Ogni compressa contiene 89,38 mg di lattosio anidro.

Il rivestimento con film contiene lacca di alluminio rossa (E129), lacca di alluminio blu (E132) e lecitina di soia.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Le compresse sono di colore rosa e di forma arrotondata con un diametro di ca. 5,7 mm.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Contraccezione orale

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Via di somministrazione: uso orale

Come usare le compresse di Effilevo

Le compresse devono essere assunte ogni giorno all'incirca alla stessa ora, se necessario con un po' di liquido, nell'ordine indicato sul blister. Ogni compressa deve essere assunta quotidianamente per 21 giorni consecutivi. Ogni confezione successiva deve essere iniziata dopo un intervallo di 7 giorni senza compresse, durante il quale si manifesta di solito un sanguinamento da sospensione. Il sanguinamento da sospensione inizia generalmente 2-3 giorni dopo l'assunzione dell'ultima compressa e può non essere ancora terminato quando si inizia una nuova confezione.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 02/12/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Come iniziare a prendere le compresse di Effilevo

In assenza di una contraccezione ormonale precedente (nel mese passato)

L'assunzione delle compresse deve iniziare il primo giorno del ciclo mestruale naturale della donna (ossia il primo giorno delle mestruazioni).

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

La donna deve assumere Effilevo preferibilmente il giorno successivo all'ultima compressa attiva (l'ultima compressa contenente i principi attivi) del precedente COC, al più tardi il giorno successivo all'intervallo senza assunzione delle compresse o con assunzione di compresse placebo del suo precedente COC. In caso di precedente uso di anello vaginale o cerotto transdermico, la donna deve iniziare ad assumere Effilevo preferibilmente il giorno della rimozione del dispositivo, al più tardi il giorno previsto per l'applicazione successiva.

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

Il passaggio dalla pillola a base di solo progestinico può avvenire in qualunque momento (dall'impianto o dallo IUS il giorno della loro rimozione, da un iniettabile nel giorno in cui è stata prevista l'iniezione successiva), ma in tutti questi casi alla donna deve essere consigliato di usare un metodo di barriera aggiuntivo per i primi 7 giorni di assunzione delle compresse.

Dopo un aborto nel primo trimestre di gravidanza

L'assunzione può essere iniziata immediatamente. In questo caso non è necessario adottare ulteriori misure contraccettive.

Dopo un parto o un aborto nel secondo trimestre di gravidanza

Alla donna deve essere consigliato di iniziare l'assunzione da 21 a 28 giorni dopo il parto o dopo un aborto nel secondo trimestre di gravidanza. In casi di inizio più tardivo, alla donna deve essere consigliato di usare un metodo di barriera aggiuntivo per i primi 7 giorni di assunzione delle compresse. Tuttavia, se sono già avvenuti rapporti sessuali, è necessario escludere una possibile gravidanza prima di iniziare l'uso del COC, oppure la donna deve attendere la comparsa del primo ciclo mestruale.

Per l'uso durante l'allattamento, vedere paragrafo 4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento.

Comportamento in caso di dimenticanza delle compresse

In caso di ritardo **inferiore a 12 ore** nell'assunzione di una qualsiasi compressa, la protezione contraccettiva non risulta ridotta. La donna deve assumere la compressa dimenticata non appena se ne ricorda, e quindi assumere le compresse successive all'ora abituale.

In caso di ritardo **superiore a 12 ore** nell'assunzione di una qualsiasi compressa, la protezione contraccettiva può essere ridotta. Il comportamento da adottare in caso di dimenticanza delle compresse si basa sulle due regole fondamentali seguenti:

1. 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 applicati i seguenti suggerimenti:

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 02/12/2017

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

Settimana 1

La donna deve assumere l'ultima compressa dimenticata non appena se ne ricorda, anche se ciò comporta l'assunzione di due compresse contemporaneamente, e deve poi proseguire l'assunzione delle compresse successive all'ora consueta ogni giorno. Inoltre, nei 7 giorni successivi deve essere utilizzato un metodo di barriera, ad esempio il preservativo. In caso di rapporti sessuali nei 7 giorni precedenti, deve essere considerata la possibilità di una gravidanza. Più compresse sono state dimenticate e più vicina è la fase di intervallo senza compresse, maggiore è il rischio di una gravidanza.

Settimana 2

La donna deve assumere l'ultima compressa dimenticata non appena se ne ricorda, anche se ciò comporta l'assunzione di due compresse contemporaneamente, e deve poi proseguire l'assunzione delle compresse successive all'ora consueta ogni giorno. A condizione che la donna abbia assunto correttamente le compresse nei 7 giorni precedenti la prima compressa dimenticata, non è necessario adottare ulteriori misure contraccettive. Tuttavia, se le compresse dimenticate sono più di una, la donna deve adottare ulteriori misure precauzionali per i successivi 7 giorni.

Settimana 3

Il rischio di ridotta affidabilità contraccettiva è estremamente elevato, considerato l'approssimarsi dell'intervallo dei 7 giorni senza compresse. Tuttavia, è ancora possibile prevenire la riduzione della protezione contraccettiva modificando lo schema di assunzione delle compresse. Adottando una delle due opzioni seguenti, non è quindi necessario ricorrere a misure contraccettive supplementari, a condizione che la donna abbia assunto tutte le compresse regolarmente nei 7 giorni precedenti la prima compressa dimenticata. In caso contrario, deve seguire la prima delle due opzioni ed utilizzare anche misure contraccettive supplementari nei successivi 7 giorni.

1. La donna deve assumere l'ultima compressa dimenticata non appena se ne ricorda, anche se ciò comporta l'assunzione di due compresse contemporaneamente, e deve poi proseguire l'assunzione delle compresse successive all'ora consueta ogni giorno. La confezione successiva deve essere iniziata subito dopo aver terminato quella in uso, cioè senza lasciare alcun intervallo tra una confezione e l'altra. E' improbabile che la paziente manifesti emorragia da sospensione prima della fine della seconda confezione, tuttavia durante l'assunzione delle compresse possono presentarsi spotting o sanguinamento da rottura.
2. La donna può anche sospendere l'assunzione delle compresse della confezione in uso. Deve quindi osservare un intervallo senza assunzione di compresse per un periodo fino a 7 giorni, compresi i giorni in cui sono state dimenticate le compresse, per poi proseguire con una nuova confezione.

Se la donna ha dimenticato di assumere diverse compresse, con conseguente assenza del sanguinamento da sospensione nel primo intervallo senza compresse, deve essere considerata l'eventualità di una gravidanza.

Consigli in caso di disturbi gastrointestinali

In presenza di disturbi gastrointestinali gravi (ad es. vomito o diarrea), l'assorbimento può essere incompleto e devono essere adottate misure contraccettive addizionali. In caso di vomito entro 3-4 ore dopo l'assunzione di una compressa, una nuova compressa (in sostituzione) deve essere assunta al più presto. Se possibile, la nuova compressa deve essere assunta entro 12 ore dall'ora di assunzione abituale. Se sono trascorse più di 12 ore, si applicano le istruzioni relative alla dimenticanza delle compresse riportate nel paragrafo 4.2 "Comportamento in caso di dimenticanza delle compresse". Se la donna non desidera variare il consueto schema posologico, dovrà prelevare la compressa necessaria (o più compresse) da una nuova confezione.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 02/12/2017

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

Come ritardare la mestruazione da sospensione

Per ritardare le mestruazioni, la donna deve proseguire l'assunzione delle compresse iniziando una nuova confezione di Effilevo senza osservare l'intervallo libero da pillole. Il ciclo può essere prolungato nella misura desiderata fino alla fine della seconda confezione. In questa fase di prolungamento del ciclo la donna può presentare sanguinamento da sospensione o spotting. L'assunzione regolare di Effilevo verrà poi ripresa dopo il consueto intervallo di 7 giorni senza compresse. Per spostare le mestruazioni a un giorno della settimana diverso da quello previsto dallo schema di assunzione attuale, la donna può accorciare la lunghezza dell'intervallo di non assunzione delle compresse per il numero di giorni desiderato. Più breve è l'intervallo senza compresse, maggiore il rischio di assenza di sanguinamento da sospensione e di comparsa di sanguinamento da rottura e spotting durante l'assunzione delle compresse della confezione successiva (come avviene quando si ritarda la mestruazione).

4.3 Controindicazioni

I contraccettivi orali combinati (COC) non devono essere utilizzati in presenza di una delle condizioni riportate di seguito. Se una qualsiasi delle condizioni seguenti dovesse manifestarsi per la prima volta durante l'uso di un COC, l'assunzione del medicinale deve essere immediatamente interrotta.

Presenza o rischio di tromboembolia venosa (TEV)

- Tromboembolia venosa – TEV in atto (sotto terapia con anticoagulanti) o all'anamnesi (ad es. trombosi venosa profonda [TVP] o embolia polmonare [EP]).
- Predisposizione nota, ereditaria o acquisita, alla tromboembolia venosa, come resistenza all'APC (fattore V Leiden incluso), deficit di antitrombina III, deficit di proteina C, deficit di proteina S.
- Intervento chirurgico maggiore con immobilizzazione prolungata (vedere paragrafo 4.4).
- Rischio elevato di tromboembolia venosa dovuto alla presenza di fattori di rischio multipli (vedere paragrafo 4.4).

Presenza o rischio di tromboembolia arteriosa (TEA)

- Tromboembolia arteriosa – tromboembolia arteriosa in atto, anamnesi di tromboembolia arteriosa (ad es. infarto miocardico) o condizione prodromica (ad es. angina pectoris).
- Malattia cerebrovascolare – ictus in atto, anamnesi di ictus o condizione prodromica (ad es. attacco ischemico transitorio [*transient ischaemic attack*, TIA]).
- Predisposizione nota, ereditaria o acquisita, alla tromboembolia arteriosa, come iperomocisteinemia e anticorpi antifosfolipidi (anticorpi anticardiolipina, anticoagulante del lupus).
- Anamnesi di emicrania con sintomi neurologici focali.
- Rischio elevato di tromboembolia arteriosa dovuto a fattori di rischio multipli (vedere paragrafo 4.4) o presenza di un singolo fattore di rischio grave come:
  - diabete mellito con sintomi vascolari
  - grave ipertensione
  - grave dislipoproteinemia

- Pancreatite o anamnesi di pancreatite se associata a grave ipertrigliceridemia.
- Presenza o anamnesi di grave malattia epatica fino al ritorno alla normalità dei valori di funzionalità epatica.

- Presenza o anamnesi di tumori epatici (benigni o maligni).

Documento reso disponibile da AIFA il 02/12/2017

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

Agenzia Italiana del Farmaco

- Tumori maligni noti o sospetti dipendenti da steroidi sessuali (ad es. tumori degli organi genitali o della mammella).
- Emorragia vaginale non diagnosticata.
- Anamnesi di emicrania con sintomi neurologici focali

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Avvertenze

In presenza di una qualsiasi delle condizioni o fattori di rischio sotto riportati, l'adeguatezza di Effilevo deve essere discussa con la donna. In caso di peggioramento o prima comparsa di una qualsiasi delle condizioni o dei fattori di rischio citati, la donna deve essere avvisata di contattare il proprio medico per stabilire se l'uso di Effilevo debba essere interrotto.

Effilevo contiene i coloranti azoici lacca di alluminio rossa (E129) e lacca di alluminio blu (E132) che possono provocare reazioni allergiche.

Disturbi circolatori

La presenza di un fattore di rischio grave o di più fattori di rischio per patologie vascolari o arteriose, rispettivamente, può anche rappresentare una controindicazione. Deve essere considerata anche la possibilità di una terapia anticoagulante. Le utilizzatrici di COC devono essere specificamente avvisate di contattare il medico qualora si manifestino possibili sintomi di trombosi. In caso di trombosi sospetta o accertata, l'uso del COC deve essere interrotto. Deve essere adottato un adeguato metodo contraccettivo alternativo a causa della teratogenicità della terapia anticoagulante (cumarinici).

Deve essere tenuto presente l'aumento del rischio di tromboembolia durante il puerperio (vedere paragrafo 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento).

Rischio di tromboembolia venosa (TEV)

L'uso di un qualsiasi contraccettivo ormonale combinato (COC) aumenta il rischio di tromboembolia venosa (TEV) rispetto al mancato uso. **I preparati contenenti levonorgestrel, norgestimato o noretisterone sono associati al rischio più basso di TEV. La decisione di utilizzare Effilevo deve essere presa esclusivamente dopo un colloquio con la donna, per assicurarsi che questa abbia compreso il rischio di TEV associato a Effilevo, come i suoi fattori di rischio attuali influenzino tale rischio e che il rischio di TEV è massimo nel primo anno del primo utilizzo. Inoltre, vi sono alcune evidenze che suggeriscono che il rischio è maggiore se l'uso di un COC viene ripreso dopo un'interruzione di 4 settimane o più.**

Tra le donne che non utilizzano un COC e che non sono in gravidanza, circa 2 su 10.000 sviluppano una TEV nell'arco di un anno. Tuttavia, ogni singola donna può presentare un rischio molto più elevato a seconda dei propri fattori di rischio preesistenti (vedere in basso).

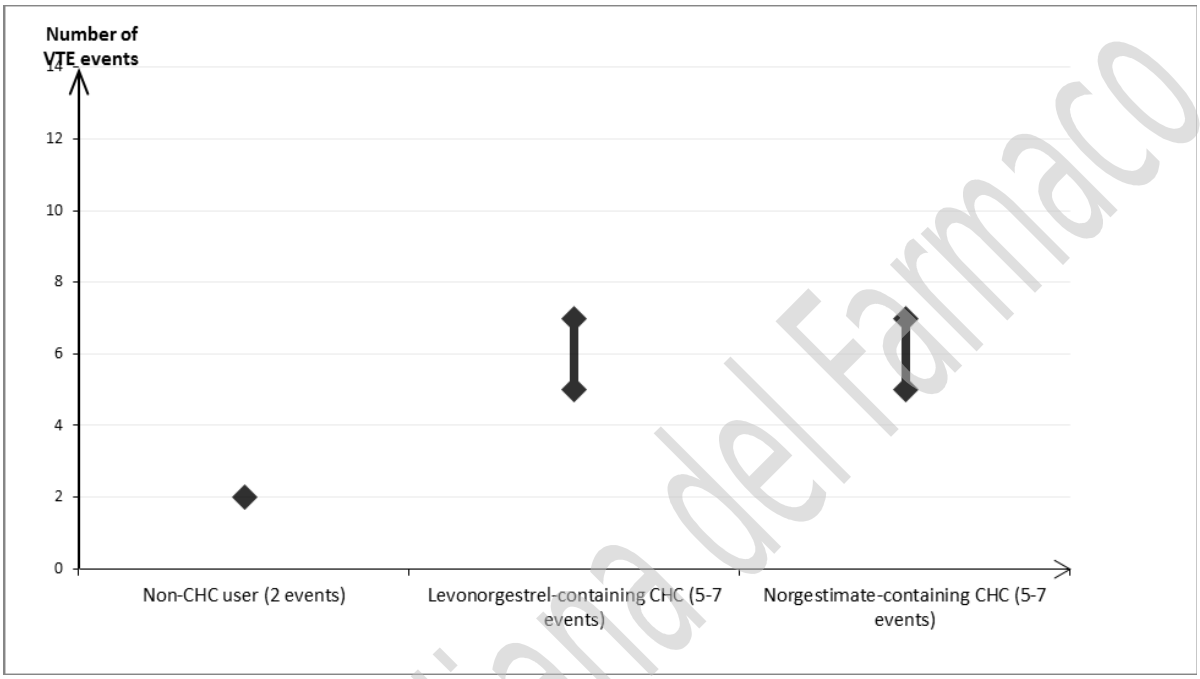
Si ritiene che, su 10.000 donne che utilizzano un COC contenente levonorgestrel, circa 6[1] sviluppino una TEV nell'arco di un anno.

1 Punto medio dell'intervallo pari a 5-7 per 10.000 anni-donna, basato su un rischio relativo per i COC contenenti levonorgestrel in confronto al non uso pari a circa 2,3-3,6

Documento reso disponibile da AIFA il 02/12/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Il numero di TEV per anno è inferiore al numero atteso nelle donne in gravidanza o nel periodo postparto. La TEV può essere fatale nell'1-2% dei casi.

Numero di eventi di TEV per 10.000 donne in un anno



Nel grafico:
Numero di eventi di TEV
Nessun utilizzo di COC (2 eventi)
COC contenenti levonorgestrel (5-7 eventi)
COC contenenti norgestimato (5-7 eventi)

In casi estremamente rari, nelle utilizzatrici di COC è stata segnalata trombosi a carico di altri vasi sanguigni, ad es. delle vene o arterie epatiche, mesenteriche, renali o retiniche.

Fattori di rischio di TEV
Il rischio di complicanze tromboemboliche venose nelle utilizzatrici di COC può aumentare considerevolmente in una donna che presenta ulteriori fattori di rischio, in particolare se i fattori di rischio sono multipli (vedere tabella).
Effilevo è controindicato se la donna presenta fattori di rischio multipli che comportano un rischio elevato 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 tal caso deve essere tenuto in considerazione il suo rischio complessivo di TEV. Se il rapporto tra benefici e rischi è considerato negativo non deve essere prescritto alcun COC (vedere paragrafo 4.3).

Tabella: Fattori di rischio di TEV

Fattore di rischio	Commento
Obesità (indice di massa corporea superiore a 30 kg/m²)	Il rischio aumenta considerevolmente all'aumentare dell'IMC.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 02/12/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

	Particolarmente importante nelle donne con altri fattori di rischio.
Immobilizzazione prolungata, chirurgia maggiore, qualsiasi intervento chirurgico alle gambe o alla pelvi, neurochirurgia o trauma maggiore Nota: anche l'immobilizzazione temporanea, inclusi i viaggi in aereo >4 ore, può essere un fattore di rischio per la TEV, in particolare nelle donne che presentano altri fattori di rischio.	In tali situazioni è opportuno interrompere l'uso del cerotto/della pillola/dell'anello (in caso di chirurgia elettiva, almeno quattro settimane in anticipo) e non riprenderlo prima che siano trascorse due settimane dopo la completa mobilizzazione. Per evitare una gravidanza indesiderata deve essere utilizzato un altro metodo contraccettivo. Se Effilevo non è stato interrotto prima, deve essere preso in considerazione un trattamento antitrombotico.
Anamnesi familiare positiva (tromboembolia venosa in un fratello o un genitore, specialmente in età relativamente giovane, cioè prima dei 50 anni).	Se si sospetta una predisposizione ereditaria, la donna deve essere inviata a uno specialista per un parere prima di decidere l'assunzione di qualsiasi COC.
Altre condizioni mediche associate a TEV	Cancro, lupus eritematoso sistemico, sindrome emolitica uremica, malattie intestinali infiammatorie croniche (morbo di Crohn o colite ulcerosa) e anemia falciforme.
Età avanzata	In particolare al di sopra dei 35 anni

Non vi è consenso 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)

Qualora si presentino sintomi, le donne devono essere istruite a rivolgersi con urgenza al medico e ad informare l'operatore sanitario dell'uso di un COC.

I sintomi di trombosi venosa profonda (TVP) possono comprendere:
- gonfiore unilaterale della gamba e/o del piede o lungo una vena della gamba;
- dolore o sensibilità eccessiva alla gamba, che può manifestarsi solo stando in piedi o durante la deambulazione;
- calore eccessivo della gamba interessata; arrossamento o alterazione del colore della cute della gamba.

I sintomi di embolia polmonare (EP) possono comprendere:
- respiro affannoso o respiro rapido inspiegabili a esordio improvviso;
- tosse improvvisa, che può essere associata a emottisi;
- dolore toracico pungente;
- grave sensazione di stordimento o capogiro;
- battito cardiaco rapido o irregolare.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 02/12/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Alcuni di questi sintomi (ad es. “respiro affannoso”, “tosse”) non sono specifici e possono essere erroneamente interpretati come eventi più comuni o meno gravi (ad es. infezioni delle vie respiratorie).

Altri segni di occlusione vascolare possono comprendere: dolore improvviso, gonfiore e lieve colorazione bluastra di un’estremità.

Se l’occlusione interessa l'occhio, i sintomi possono comprendere un offuscamento della vista in assenza di dolore, che può progredire fino alla perdita della vista. Talvolta, la perdita della vista può manifestarsi pressoché immediatamente.

Rischio di tromboembolia arteriosa (TEA)

Gli studi epidemiologici hanno associato l’uso dei COC a un aumento del rischio di tromboembolia arteriosa (infarto miocardico) o accidente cerebrovascolare (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 utilizzatrici di COC aumenta nelle donne che presentano fattori di rischio (vedere tabella). Effilevo è controindicato se una donna presenta un singolo fattore di rischio grave o fattori di rischio multipli di TEA che comportano un rischio elevato 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 tal caso deve essere tenuto in considerazione il suo rischio complessivo. Se il rapporto tra benefici e rischi è considerato negativo non deve essere prescritto alcun COC (vedere paragrafo 4.3).

Fattori di rischio di TEA

Fattore di rischio	**Commento**
Età avanzata	In particolare al di sopra dei 35 anni
Fumo	Alle donne deve essere consigliato di non fumare se desiderano usare un COC. Alle donne di età superiore a 35 anni che continuano a fumare deve essere vivamente consigliato l’uso di un metodo contraccettivo diverso.
Ipertensione	
Obesità (indice di massa corporea 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 (tromboembolia arteriosa in un fratello o un genitore, specialmente in età relativamente giovane, cioè prima dei 50 anni).	Se si sospetta una predisposizione ereditaria, la donna deve essere inviata a uno specialista per un parere prima di decidere l’assunzione di qualsiasi COC.
Emicrania	Un aumento della frequenza o della gravità dell’emicrania durante l’uso di COC (che può essere prodromico di un evento cerebrovascolare) può rappresentare un motivo di interruzione

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 02/12/2017
Esula dalla competenza dell’AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all’AIC dei medicinali e, pertanto, l’Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

	immediata.
Altre condizioni mediche associate ad eventi vascolari avversi	Diabete mellito, iperomocisteinemia, valvulopatia e fibrillazione atriale, dislipoproteinemia e lupus eritematoso sistemico.

Sintomi di TEA
Qualora si presentino sintomi, le donne devono essere istruite a rivolgersi con urgenza al medico e a informare l'operatore sanitario dell'uso di un COC.
I sintomi di un accidente cerebrovascolare possono comprendere:
- intorpidimento o debolezza improvvisi al viso, al braccio o alla gamba, soprattutto da un solo lato del corpo;
- improvvisa difficoltà a camminare, capogiro, perdita dell'equilibrio o della coordinazione;
- improvvisa confusione o difficoltà di eloquio o comprensione;
- improvvisa difficoltà visiva a carico di uno o entrambi gli occhi;
- cefalea improvvisa, grave o prolungata senza causa nota;
- perdita di coscienza o svenimento con o senza crisi convulsiva.

Sintomi temporanei suggeriscono che l'evento è un attacco ischemico transitorio (*transient ischaemic attack*, TIA).
I sintomi di infarto miocardico (IM) possono comprendere:
- dolore, fastidio, pressione, pesantezza, sensazione di costrizione od oppressione al torace, al braccio o sotto lo sterno;
- fastidio che si irradia al dorso, alla mascella, alla gola, al braccio, allo stomaco;
- sensazione di pienezza, indigestione o strozzamento;
- sudorazione, nausea, vomito o capogiro;
- estrema debolezza, ansietà o respiro affannoso;
- battito cardiaco rapido o irregolare.

Tumori

In alcuni studi epidemiologici è stato riportato un aumentato rischio di cancro della cervice nelle donne in trattamento a lungo termine con COC; tuttavia rimane ancora controverso in che misura questo risultato sia da attribuire agli effetti confondenti per l'interpretazione del risultato stesso del comportamento sessuale e di altri fattori come l'infezione da papilloma-virus umano (HPV).

Una meta-analisi di 54 studi epidemiologici ha evidenziato che sussiste un leggero aumento del rischio relativo (RR=1,24) di diagnosi di tumore della mammella nelle donne che usano attualmente COC. Tale eccesso di rischio si riduce nel corso dei 10 anni successivi all'interruzione del trattamento con COC. Poiché il carcinoma mammario è raro nelle donne al di sotto dei 40 anni d'età, il maggiore numero di diagnosi di carcinoma mammario nelle utilizzatrici attuali e recenti di COC è basso in relazione al rischio complessivo di carcinoma mammario. Questi studi non forniscono alcuna evidenza di possibile rapporto di causalità.

L'aumento del rischio osservato può essere dovuto ad una diagnosi più precoce del carcinoma mammario nelle utilizzatrici di COC, agli effetti biologici dei COC o a una combinazione di questi due fattori. Il carcinoma mammario diagnosticato nelle donne che utilizzano o hanno utilizzato COC tende ad essere generalmente in uno stadio clinicamente meno avanzato rispetto al carcinoma diagnosticato nelle donne che non hanno mai utilizzato COC.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 02/12/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

In rare occasioni sono stati osservati tumori epatici benigni e ancor più raramente tumori epatici maligni nelle donne che hanno assunto COC. In casi isolati questi tumori hanno provocato emorragia intraddominale pericolosa per la vita della paziente. La possibilità di neoplasia epatica deve essere considerata come diagnosi differenziale in presenza di forte dolore nella parte superiore dell'addome, ingrossamento epatico o segni indicativi di emorragia intraddominale nelle donne che assumono COC.

Altre condizioni

Le donne con ipertrigliceridemia o anamnesi familiare positiva per l'ipertrigliceridemia possono essere più a rischio di pancreatite durante l'uso di COC.

Sebbene siano stati riportati piccoli aumenti della pressione sanguigna in molte donne che assumono COC, gli innalzamenti pressori clinicamente rilevanti costituiscono un evento raro. Solo in questi rari casi l'immediata sospensione dell'uso del COC appare giustificata. Se, durante l'uso di un COC in presenza di un preesistente stato ipertensivo, si rilevano valori pressori costantemente elevati o un significativo incremento della pressione sanguigna non risponde adeguatamente al trattamento antipertensivo, il COC deve essere sospeso. Laddove ritenuto appropriato, l'utilizzo del COC può essere ripreso qualora vengano registrati valori normotensivi a seguito della terapia antipertensiva.

È stata riportata la comparsa o il peggioramento delle seguenti condizioni sia durante la gravidanza, sia durante l'uso dei COC, ma l'evidenza di una correlazione con l'uso dei COC non è definitiva: ittero e/o prurito correlato a colestasi; calcoli biliari; porfiria; lupus eritematoso sistemico; sindrome emolitico-uremica; corea di Sydenham; herpes gestazionale; perdita dell'udito correlata a otosclerosi.

La presenza di una disfunzione epatica acuta o cronica può rendere necessaria l'interruzione dell'uso dei COC fino al ritorno alla normalità dei marcatori di funzionalità epatica. Una recidiva di ittero colestatico e/o prurito correlato a colestasi, verificatosi precedentemente durante la gravidanza o l'uso pregresso di steroidi sessuali, rende necessaria l'interruzione dell'uso dei COC.

Sebbene i COC possano avere un effetto sulla resistenza periferica all'insulina e sulla tolleranza al glucosio, non vi è evidenza di una necessità di modificare il regime terapeutico nelle donne diabetiche che utilizzano COC a basse dosi (contenenti < 0,05 mg di etinilestradiolo). Tuttavia, le donne diabetiche devono essere monitorate con attenzione, in particolare nelle fasi iniziali di impiego dei COC.

Durante l'uso di COC è stato riportato peggioramento della depressione endogena, dell'epilessia, del morbo di Crohn e della colite ulcerosa.
Occasionalmente può insorgere cloasma, in particolare nelle donne con anamnesi di cloasma gravidico. Le donne con tendenza al cloasma devono evitare l'esposizione al sole o alle radiazioni ultraviolette durante l'assunzione di COC.

Le compresse contengono lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

Esame/consulto medico

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 02/12/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Prima di iniziare o di ricominciare il trattamento con Effilevo occorre ottenere una dettagliata anamnesi medica personale (e familiare) della donna ed escludere una gravidanza in corso. Deve essere misurata la pressione sanguigna e si deve quindi procedere ad un esame obiettivo completo tenendo presenti le controindicazioni (vedere paragrafo 4.3) e le avvertenze (vedere paragrafo 4.4) riportate.

È importante richiamare l'attenzione della donna sulle informazioni relative alla trombosi venosa e arteriosa, incluso il rischio associato a Effilevo rispetto ad altri COC, i sintomi di TEV e TEA, i fattori di rischio noti e cosa fare in caso di sospetta trombosi.

Le donne devono essere invitate a leggere attentamente il foglio illustrativo e a seguire i suggerimenti ivi riportati. La frequenza e il tipo di controlli devono essere basati sulle specifiche linee guida ed adattati alla singola paziente.

Le donne devono essere avvisate che i contraccettivi orali non proteggono dall'infezione da HIV (AIDS) o da altre malattie sessualmente trasmesse.

Efficacia ridotta

L'efficacia dei COC può essere ridotta, ad esempio, in caso di dimenticanza delle compresse attive (vedere paragrafo 4.2), di disturbi gastrointestinali durante l'assunzione delle compresse attive (vedere paragrafo 4.2) o di trattamenti concomitanti con altri medicinali (vedere paragrafo 4.5).

Ridotto controllo del ciclo

Con tutti i COC si possono verificare perdite di sangue irregolari (spotting o sanguinamento di rottura), in particolare nei primi mesi di utilizzo. Pertanto, la valutazione di qualsiasi perdita ematica irregolare è significativa solo dopo un intervallo di adattamento di circa tre cicli.

Se le irregolarità persistono o si verificano dopo cicli in precedenza regolari, devono essere prese in considerazione possibili cause non ormonali e applicate procedure diagnostiche adeguate per escludere la presenza di neoplasie maligne o di una gravidanza, incluso il raschiamento.

In alcune donne il sanguinamento da sospensione può non verificarsi durante i giorni di pausa dall'assunzione delle compresse. Se il COC è stato assunto correttamente, secondo le istruzioni riportate nel paragrafo 4.2, è improbabile che sia in atto una gravidanza. Tuttavia, se il COC non è stato assunto in maniera appropriata nel periodo precedente al mancato sanguinamento da sospensione o se si saltano due sanguinamenti da sospensione consecutivi, è necessario escludere una eventuale gravidanza prima di continuare l'utilizzo del COC.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Nota: Le informazioni relative ai farmaci concomitanti devono essere consultate per identificare le potenziali interazioni.

Effetto degli altri medicinali su Effilevo

Documento reso disponibile da AIFA il 02/12/2017

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

Agenzia Italiana del Farmaco

Possono verificarsi interazioni con farmaci che inducono gli enzimi microsomiali. Queste interazioni possono indurre un'aumentata clearance degli ormoni sessuali e possono indurre sanguinamento da rottura e/o fallimento contraccettivo.

Gestione
L'induzione enzimatica può essere osservata già dopo pochi giorni di trattamento e raggiunge livelli massimali generalmente entro poche settimane. Dopo l'interruzione della terapia, l'induzione enzimatica può protrarsi per circa 4 settimane.

Trattamento di breve termine
Le donne che assumono farmaci induttori enzimatici devono usare temporaneamente un metodo di barriera o un altro metodo contraccettivo in aggiunta al contraccettivo orale combinato. Il metodo di barriera deve essere usato durante il periodo di somministrazione della terapia farmacologica concomitante e per 28 giorni dopo la sua sospensione. Se la somministrazione della terapia farmacologica concomitante si estende oltre il termine delle compresse contenute nella confezione di contraccettivo orale combinato, si deve iniziare direttamente ad assumere la successiva confezione di COC, senza rispettare l'usuale intervallo.

Trattamento a lungo termine
Nelle donne che assumono per lunghi periodi principi attivi che inducono gli enzimi epatici, si raccomanda l'uso di un altro metodo contraccettivo non ormonale affidabile.

In letteratura sono state segnalate le seguenti interazioni.

Sostanze che aumentano la clearance dei COC (efficacia ridotta dei COC a causa dell'induzione enzimatica):

Barbiturici, bosentan, carbamazepina, fenitoina, primidone, rifampicina, farmaci per l'HIV quali 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 COC:

Quando somministrate insieme ai COC, molte associazioni di farmaci inibitori della proteasi e di inibitori non-nucleosidici della transcrittasi inversa impiegati per l'HIV, incluse quelle con inibitori del virus HCV, possono aumentare o ridurre la concentrazione plasmatica di estrogeni o progestinici. Il risultato netto di questi effetti può avere rilevanza clinica in alcuni casi.

Pertanto, i riassunti delle caratteristiche dei prodotti per l'HIV e/o l'HCV assunti come terapia concomitante devono essere consultati al fine di identificare potenziali interazioni e ogni ulteriore raccomandazione. Nei casi dubbi, le donne che assumono un inibitore della proteasi o un inibitore non-nucleosidico della transcrittasi inversa devono usare in aggiunta un metodo contraccettivo di barriera.

Sostanze che riducono la clearance dei COC (inibitori enzimatici):

Non è nota la rilevanza clinica delle potenziali interazioni dei COC con gli inibitori enzimatici.
La concomitante somministrazione di potenti inibitori del CYP3A4 può aumentare la concentrazione plasmatica dell'estrogeno, del progestinico o di entrambi.

Documento reso disponibile da AIFA il 02/12/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

In uno studio a dosi multiple con l'associazione drospirenone (3 mg/die) / etinilestradiolo (0,02 mg/die), la somministrazione concomitante di ketoconazolo, un potente inibitore del CYP3A4, per 10 giorni ha aumentato l'AUC (0-24h) del drospirenone e dell'etinilestradiolo di 2,7 e 1,4 volte, rispettivamente.
L'assunzione di etoricoxib a dosi comprese fra 60 e 120 mg/die si è associata all'aumento delle concentrazioni plasmatiche di etinilestradiolo di 1,4 e 1,6 volte, rispettivamente, quando il farmaco era assunto in concomitanza a un contraccettivo ormonale combinato contenente 0,035 mg di etinilestradiolo.

Effetto di Effilevo su altri medicinali

I contraccettivi orali possono interferire con il metabolismo di altri principi attivi. Di conseguenza, le concentrazioni plasmatiche e tissutali possono risultare aumentate (ad es. ciclosporina) o diminuite (ad es. lamotrigina).

Dati clinici suggeriscono che l'etinilestradiolo inibisca la clearance dei substrati del CYP1A2, determinando un aumento lieve (ad es., teofillina) o moderato (ad es., tizanidina) della loro concentrazione plasmatica.

Esami di laboratorio

L'uso di steroidi ad azione contraccettiva può influire sui risultati di alcuni esami di laboratorio, tra i quali parametri biochimici di funzionalità epatica, tiroidea, surrenale e renale, livelli plasmatici delle proteine (trasportatrici), ad es. la globulina legante i corticosteroidi e le frazioni lipidiche/lipoproteiche, parametri del metabolismo glucidico e parametri della coagulazione e fibrinolisi. Tuttavia, tali variazioni rimangono generalmente entro i limiti di norma.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Effilevo non è indicato durante la gravidanza.

Se si verifica una gravidanza durante l'assunzione di Effilevo, il trattamento deve essere immediatamente sospeso. Ampi studi epidemiologici non hanno rivelato né un aumento del rischio di difetti alla nascita nei bambini di donne che hanno fatto uso di COC prima della gravidanza, né un effetto teratogeno in caso di assunzione accidentale di COC durante la gravidanza.

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

Allattamento

L'allattamento può essere influenzato dai COC, poiché questi possono ridurre la quantità e modificare la composizione del latte materno. Pertanto, l'uso dei COC non deve essere generalmente raccomandato fino allo svezzamento completo. Quantità minime di steroidi contraccettivi e/o dei loro metaboliti possono essere escreti nel latte materno durante l'uso di COC, con potenziali effetti sul neonato.

Documento reso disponibile da AIFA il 02/12/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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

Non sono stati osservati effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari nelle utilizzatrici di COC.

4.8 Effetti indesiderati

La reazione avversa al farmaco più comune è stata la cefalea (nel 17 – 24 % delle utilizzatrici di Effilevo).

I seguenti effetti avversi sono stati riportati durante l'uso di etinilestradiolo/levonorgestrel:

Classificazione per sistemi e organi	**Comune (≥1/100)**	**Non comune (≥1/1.000, <1/100)**	**Raro (< 1/1.000)**
Patologie dell'occhio			intolleranza alle lenti a contatto
Patologie gastrointestinali	nausea, dolore addominale	vomito, diarrea	
Disturbi del sistema immunitario			ipersensibilità
Esami diagnostici	aumento di peso		diminuzione di peso
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		ritenzione di liquidi	
Patologie del sistema nervoso	cefalea	emicrania	
Disturbi psichiatrici	umore depresso, alterazioni dell'umore	riduzione della libido	aumento della libido
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	tensione mammaria, dolore al seno	ingrossamento del seno	perdite dal seno, perdite vaginali
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		rash, orticaria	eritema nodoso, eritema multiforme
Patologie vascolari			TEV TEA

Nelle donne che usano COC è stato osservato un maggior rischio di eventi trombotici e tromboembolici arteriosi e venosi, tra cui infarto miocardico, ictus, attacchi ischemici transitori, trombosi venosa ed embolia polmonare, trattati più dettagliatamente nel paragrafo 4.4.

I seguenti eventi avversi seri sono stati riportati nelle donne che assumono COC, e sono stati trattati nel capitolo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni di impiego":

- Disturbi tromboembolici venosi;

Documento reso disponibile da AIFA il 02/12/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

- Disturbi tromboembolici arteriosi;
- Ipertensione;
- Tumori epatici;
- Morbo di Crohn, colite ulcerosa, epilessia, emicrania, endometriosi, mioma uterino, porfiria, lupus eritematoso sistemico, herpes gestazionale, corea di Sydenham, sindrome emolitico-uremica, ittero colestatico.

Nelle donne che assumono contraccettivi orali la frequenza della diagnosi di carcinoma mammario è leggermente superiore. Tuttavia, poichè il tumore mammario è raro nelle donne al di sotto dei 40 anni di età, il numero dei casi in più è modesto se rapportato al rischio complessivo di tumore mammario. Per maggiori informazioni vedere paragrafi 4.3 "Controindicazioni" e 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni di impiego".

Interazioni

Le interazioni dei contraccettivi orali con altri farmaci (induttori enzimatici) possono determinare perdite ematiche intermestruali e/o fallimento del contraccettivo (vedere paragrafo 4.5).

Nelle donne con angioedema ereditario, gli estrogeni esogeni possono indurre o esacerbare i sintomi di angioedema.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Non ci sono state segnalazioni di eventi avversi seri a seguito di sovradosaggio. Sulla base dell'esperienza generale con contraccettivi orali combinati, i sintomi che possono verificarsi in questa evenienza sono: nausea, vomito e, nelle ragazze giovani, leggere perdite ematiche vaginali. Non sono disponibili antidoti e il trattamento deve essere sintomatico.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica (ATC): Progestinici ed estrogeni, combinazioni fisse

Codice ATC: G03AA07

L'effetto contraccettivo dei COC è basato sull'interazione di diversi fattori. Il più importante di questi fattori è rappresentato dall'inibizione dell'ovulazione e dalle alterazioni del muco cervicale.

Sono stati effettuati studi clinici in 2.498 donne di età compresa tra 18 e 40 anni. L'Indice di Pearl globale calcolato a partire da questi studi è stato pari a 0,69 (95% intervallo di confidenza 0,30-1,36), basato su 15.026 cicli di trattamento.

Documento reso disponibile da AIFA il 02/12/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Etinilestradiolo

Assorbimento

L'etinilestradiolo assunto per via orale è assorbito in modo rapido e completo. In seguito all'assunzione di Effilevo si raggiungono concentrazioni sieriche massime di circa 50 pg/ml in 1-2 ore. Dopo l'assorbimento e l'effetto di primo passaggio l'etinilestradiolo viene ampiamente metabolizzato, con una biodisponibilità orale media pari a circa il 45% (variazione interindividuale pari a circa il 20-65%).

Distribuzione

L'etinilestradiolo si lega fortemente (per circa il 98%) ma non specificamente all'albumina sierica, ed innalza i livelli sierici della globulina legante gli ormoni steroidei (SHBG). L'etinilestradiolo ha un volume apparente di distribuzione di circa 2,8-8,6 l/kg.

Biotrasformazione

L'etinilestradiolo è soggetto a coniugazione pre-sistemica sia nella mucosa dell'intestino tenue che nel fegato. L'etinilestradiolo viene metabolizzato principalmente per idrossilazione aromatica, tramite la quale vengono generati diversi tipi di metaboliti idrossilati e metilati che sono presenti come metaboliti liberi o come coniugati sierici di glucuronide o solfato. Il tasso di clearance metabolica è pari a circa 2,3-7 ml/min/kg.

Eliminazione

I livelli sierici di etinilestradiolo si riducono seguendo due diverse fasi cinetiche caratterizzate rispettivamente da emivite di circa 1 ora e 10-20 ore.

L'etinilestradiolo non viene escreto in forma immodificata. I suoi metaboliti vengono escreti nelle urine e nella bile con un rapporto di 4:6 ed un'emivita di circa 1 giorno.

Condizioni allo stato stazionario

La concentrazione sierica dell'etinilestradiolo aumenta di circa il doppio in seguito all'uso continuato di Effilevo. In accordo con l'emivita variabile della fase di disposizione terminale dal siero e la somministrazione giornaliera, le condizioni di stato stazionario vengono raggiunte approssimativamente dopo una settimana.

Levonorgestrel

Assorbimento

Dopo somministrazione orale levonorgestrel viene assorbito rapidamente e completamente. Le concentrazioni sieriche di picco pari a circa 2,3 ng/ml vengono raggiunte circa 1,3 ore dopo l'assunzione di una compressa di Effilevo. La biodisponibilità sfiora il 100%.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 02/12/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Distribuzione

Il levonorgestrel è legato all'albumina sierica e alla globulina legante gli ormoni sessuali (SHBG). Solo l'1,1% della concentrazione sierica totale del farmaco è presente come steroide libero, circa il 65% è legato specificamente alla SHBG e circa il 35% è legato in modo non specifico all'albumina. L'aumento della concentrazione di SHBG indotto dall'etinilestradiolo influenza la distribuzione relativa del levonorgestrel in differenti frazioni proteiche. L'induzione della proteina legante causa un aumento della frazione legata alla SHBG ed una diminuzione della frazione legata all'albumina. Il volume di distribuzione apparente del levonorgestrel è di 129 l dopo una dose singola.

Biotrasformazione

Il levonorgestrel è completamente metabolizzato secondo la tipica via metabolica degli steroidi. Il tasso di clearance metabolica è pari a circa 1,0 ml/min/kg.

Eliminazione

I livelli sierici di levonorgestrel si riducono seguendo due diverse fasi cinetiche. La fase terminale è caratterizzata da un'emivita di circa 25 ore. Il levonorgestrel non viene escreto in forma immodificata. I suoi metaboliti vengono escreti nelle urine e nella bile (feci) con un rapporto di 1:1 ed un'emivita di circa 1 giorno.

Condizioni allo stato stazionario

Durante l'uso continuato di Effilevo compresse, i livelli sierici di levonorgestrel aumentano di circa tre volte, raggiungendo condizioni di stato stazionario durante la seconda metà del ciclo di trattamento. La farmacocinetica del levonorgestrel è influenzata dai livelli sierici di SHBG, che aumentano di 1,5–1,6 volte durante l'uso di estradiolo. Pertanto, il tasso di clearance sierica ed il volume di distribuzione risultano leggermente ridotti allo stato stazionario (rispettivamente 0,7 ml/min/kg e circa 100 l).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli studi preclinici (tossicità generale, genotossicità, potenziale cancerogeno e tossicità della riproduzione) non hanno rivelato effetti diversi da quelli che possono essere spiegati sulla base del noto profilo ormonale dell'etinilestradiolo e del levonorgestrel.

Tuttavia, va sempre tenuto in considerazione che gli steroidi sessuali possono favorire la crescita di determinati tessuti e tumori ormono-dipendenti.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio anidro
Povidone K-30 (E1201)
Magnesio stearato (E572)
Opadry II Rosa:
Polivinil alcol
Talco (E553b)

Documento reso disponibile da AIFA il 02/12/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Titanio diossido (E171)
Polietilene glicole 3350
Lacca di alluminio rossa (E129)
Lecitina (E322)
Ossido di ferro rosso (E172)
Lacca di alluminio blu (E132)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in foglio di alluminio push-through e pellicola in PVC/PVDC.

Il medicinale è disponibile in scatole contenenti 1, 3 e 6 confezioni (blister), contenenti ognuna 21 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EFFIK ITALIA SpA
Via Lincoln 7/A
20092 Cinisello Balsamo, Milano

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

040537019 - "0,1 mg/0,02 mg compresse rivestite con film" 21 compresse in blister PVC-PVDC/AL
040537021 - "0,1 mg/0,02 mg compresse rivestite con film" 3x21 compresse in blister PVC-PVDC/AL
040537033 - "0,1 mg/0,02 mg compresse rivestite con film" 6x21 compresse in blister PVC-PVDC/AL

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 02/12/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Gennaio 2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 02/12/2017

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