

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Effiprev compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 2 mg di dienogest e 0,03 mg di etinilestradiolo.

Eccipienti con effetti noti: lattosio monoidrato (54,6 mg), glucosio (0,085 mg), lecitina di soia (0,031 mg), sodio (0,031 mg come Carmellosa sodica e sodio citrato).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compresse rivestite con film di colore bianco o bianco avorio, di forma rotonda, biconvesse.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

La decisione di prescrivere EFFIPREV 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 EFFIPREV e quello associato ad altri Contraccettivi Ormonali Combinati - COC (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Le compresse rivestite con film devono essere assunte ogni giorno alla stessa ora (se necessario con del liquido), secondo la sequenza riportata sul blister. Si deve prendere una compressa rivestita con film al giorno per 21 giorni consecutivi. Ciascuna confezione successiva deve essere iniziata dopo un periodo di 7 giorni in cui non si assumono compresse; generalmente durante questo periodo si verifica un sanguinamento da sospensione. Il sanguinamento di norma inizia 2-3 giorni dopo l'assunzione dell'ultima compressa e può essere ancora in corso quando si assume la prima compressa della successiva confezione.

Metodo di somministrazione

Per uso orale

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

Come iniziare l'assunzione di Effiprev

Nessun trattamento contraccettivo ormonale (nell'ultimo mese)

La prima compressa rivestita con film deve essere assunta il primo giorno del ciclo mestruale naturale (il primo giorno delle mestruazioni, definito come Giorno 1).

Passaggio da un contraccettivo combinato (contraccettivo orale combinato, anello vaginale, cerotto transdermico) alla contraccezione orale

La donna deve iniziare a prendere Effiprev il giorno successivo al consueto intervallo di non assunzione di compresse attive o il giorno dopo l'ultima compressa di placebo del precedente contraccettivo orale, oppure il giorno successivo all'assunzione dell'ultima compressa attiva del precedente contraccettivo orale. Nel caso in cui sia stato usato un anello vaginale o un cerotto transdermico, la donna deve iniziare l'assunzione di Effiprev preferibilmente il giorno della rimozione di tali dispositivi, o al più tardi quando dovrebbe essere effettuata l'applicazione successiva.

Passaggio da un metodo contraccettivo a base di solo progestinico (minipillola, iniezione, impianto) o da un dispositivo intrauterino di rilascio di un progestinico (IUS)

Le donne che assumono minipillole a base di solo progestinico possono passare in qualsiasi momento ai contraccettivi orali combinati. Coloro che utilizzano impianti o IUS possono cominciare il giorno in cui l'impianto o IUS viene rimosso. Le donne che ricevono iniezioni possono iniziare l'assunzione delle compresse rivestite con film nel giorno in cui dovrebbe essere praticata la successiva iniezione. Tuttavia, in tutti questi casi si consiglia di ricorrere ad un ulteriore metodo contraccettivo di supporto per i primi 7 giorni di assunzione delle compresse.

Per l'allattamento vedere paragrafo 4.6

Dopo un aborto nel primo trimestre

Le compresse possono essere assunte immediatamente; non sono necessarie ulteriori misure contraccettive.

Dopo un parto o un aborto nel secondo trimestre

L'assunzione delle compresse può iniziare 21-28 giorni dopo il parto o dopo un aborto al secondo trimestre. Se l'assunzione del prodotto è ritardata, è necessario ricorrere ad un ulteriore metodo contraccettivo (ad es. metodi a barriera) per i primi 7 giorni di assunzione delle compresse. Tuttavia, se la donna ha già avuto rapporti sessuali, è necessario escludere una possibile gravidanza o si deve attendere la comparsa del primo ciclo mestruale prima di iniziare l'assunzione delle compresse rivestite con film.

Comportamento in caso di dimenticanza della compressa

Se la compressa dimenticata viene assunta **entro 12 ore**, non sono necessarie ulteriori precauzioni; la compressa deve essere assunta non appena ci si ricorda di averla dimenticata e le successive compresse devono essere prese all'orario consueto.

Se il ritardo nell'assunzione di una compressa è **superiore alle 12 ore**, la protezione contraccettiva potrebbe risultare ridotta. In questo caso valgono i seguenti principi:

1. L'assunzione delle compresse non deve mai essere interrotta per più di 7 giorni.
2. Per ottenere un'adeguata soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio è necessario assumere le compresse ininterrottamente per 7 giorni.

In base a quanto sopra esposto, possono essere proposti i seguenti suggerimenti per la pratica quotidiana:

Prima settimana

La paziente deve prendere 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 all'ora consueta ogni giorno. Devono essere utilizzate ulteriori misure contraccettive (ad es. il profilattico) per i successivi 7 giorni. Tuttavia, qualora la donna abbia avuto rapporti sessuali nei 7 giorni precedenti, non è possibile escludere una gravidanza. Il rischio di gravidanza è proporzionale al numero di compresse dimenticate e aumenta quanto più il periodo di dimenticanza si avvicina all'intervallo mensile di non assunzione delle compresse.

Seconda settimana

La paziente deve prendere 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 all'ora consueta ogni giorno. Se la donna ha assunto correttamente le compresse nei 7 giorni precedenti la compressa dimenticata, non è necessario ricorrere ad ulteriori misure contraccettive. Tuttavia, se le compresse dimenticate sono più di una o se l'assunzione delle compresse non è stata regolare, è necessario adottare l'impiego di misure anticoncezionali aggiuntive per i successivi 7 giorni.

Terza settimana

In questo periodo il rischio di ridotta affidabilità contraccettiva è estremamente elevato, considerando l'approssimarsi dell'intervallo di non assunzione delle compresse. Tuttavia, è ancora possibile prevenire la riduzione della protezione contraccettiva modificando lo schema di assunzione delle compresse. Adottando uno dei protocolli seguenti non è quindi necessario adottare 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, si raccomanda di seguire la prima delle due opzioni e di utilizzare anche misure contraccettive supplementari nei successivi 7 giorni.

1. La paziente deve prendere 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 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 sospensione (break-through bleeding).
2. La seconda possibilità prevede la sospensione dell'assunzione delle compresse della confezione in uso, e l'osservanza di un intervallo senza assunzione di compresse per un periodo fino a sette giorni (compresi i giorni in cui sono state dimenticate le compresse), per poi proseguire con una nuova confezione.

Qualora siano state dimenticate molte compresse della confezione in corso e non si verifichi emorragia da sospensione nel primo regolare intervallo libero da pillola, non si può escludere l'eventualità di una gravidanza in atto.

Disturbi gastrointestinali

Se dovesse verificarsi vomito o diarrea entro 3-4 ore dall'assunzione della compressa, quest'ultima potrebbe non essere stata totalmente assorbita dall'organismo. In questo caso si deve assumere una compressa non appena possibile.

Se sono trascorse più di 12 ore, attenersi alle raccomandazioni riportate nel paragrafo 4.2 relative all'omissione di alcune compresse. Se la paziente non desidera variare il consueto schema posologico, si dovrà prelevare la compressa (o più compresse) necessaria da una nuova confezione.

Come ritardare o modificare la mestruazione da sospensione

Per ritardare la mestruazione, Effiprev deve continuare ad essere assunto passando da una confezione all'altra dopo aver terminato la confezione precedente, senza osservare l'intervallo libero da pillola.

Durante l'utilizzo della seconda confezione la paziente potrebbe notare spotting o sanguinamento da sospensione nei giorni di assunzione delle compresse. Una volta terminata la seconda confezione di compresse, l'assunzione di Effiprev può essere ripresa regolarmente al termine della consueta pausa di 7 giorni.

Se la donna desidera spostare le mestruazioni in un altro giorno della settimana rispetto a quello in cui si verificano con lo schema attuale, la lunghezza dell'intervallo di non assunzione delle compresse può essere abbreviata per i giorni desiderati. Tuttavia, più breve è l'intervallo di tempo senza compresse, maggiore è la probabilità di spotting o sanguinamento da sospensione durante l'assunzione delle compresse della seconda confezione. (Similmente a quando si vuole ritardare la mestruazione).

4.3 Controindicazioni

In presenza dei seguenti disturbi e condizioni, l'uso di contraccettivi orali combinati è controindicato. In caso di prima insorgenza dei disturbi sotto elencati durante l'utilizzo delle compresse contraccettive di tipo combinato, l'assunzione deve essere immediatamente interrotta.

I contraccettivi ormonali combinati (COC) non devono essere usati nelle seguenti condizioni:

- 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
 - ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1;
 - evento cerebrovascolare in atto o pregresso;
 - grave epatopatia in fase attiva o in anamnesi, qualora i valori dei test di funzionalità epatica non siano ancora rientrati nella norma;
 - tumore epatico in atto (benigno o maligno) o in anamnesi;

- tumori accertati o sospetti dipendenti dagli steroidi sessuali (tumori degli organi genitali o delle mammelle);
- emorragia vaginale di origine non accertata;
- pancreatite in atto o pregressa se associata a grave ipertrigliceridemia;
- grave insufficienza renale o insufficienza renale acuta;

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Avvertenze

Nel caso in cui fosse presente una delle condizioni o uno dei fattori di rischio menzionati sotto, l'idoneità di EFFIPREV 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 EFFIPREV debba essere interrotto.

Rischio di tromboembolia venosa (TEV)

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

In considerazione della possibilità di gravi danni alla salute (vedere paragrafo 4.8), in caso di persistenza di fattori di rischio (come vene varicose, flebite in stadio avanzato e trombosi, presenza di cardiopatia, obesità, disturbi della coagulazione del sangue) è necessario valutare attentamente i possibili rischi e benefici dell'uso dei contraccettivi orali combinati prima di iniziare la terapia con Effiprev.

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

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

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

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

Il numero di TEV all'anno è inferiore al numero previsto nelle donne in gravidanza o nel periodo post-parto.

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

¹ Valore mediano dell'intervallo 5-7 per 10.000 donne/anno, basato su un rischio relativo di circa 2,3-3,6 dei COC contenenti levonorgestrel rispetto al non uso.

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

Fattori di rischio di TEV

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

EFFIPREV 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 benefici-rischi sia negativo, non si deve prescrivere un COC (vedere paragrafo 4.3).

Tabella: Fattori di rischio di TEV

Fattore di rischio	Commento
Obesità (indice di massa corporea (IMC) superiore a 30 kg/m ²)	Il rischio aumenta considerevolmente all'aumentare dell'IMC. Particolarmente importante da considerare se sono presenti anche altri fattori di rischio.
Immobilizzazione prolungata, interventi chirurgici maggiori, interventi chirurgici di qualsiasi tipo a gambe e pelvi, interventi neurochirurgici o trauma maggiore Nota: l'immobilizzazione temporanea, inclusi i viaggi in aereo di durata >4 ore, può anche essere un fattore di rischio di TEV, specialmente in donne con altri fattori di rischio	In queste situazioni è consigliabile interrompere l'uso del cerotto/della pillola/dell'anello (in caso di interventi elettivi almeno quattro settimane prima) e non riavviarlo fino a due settimane dopo la ripresa completa della mobilità. Per evitare gravidanze indesiderate si deve utilizzare un altro metodo contraccettivo. Se Effiprev 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 (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 “Fertilità, gravidanza e allattamento” vedere paragrafo 4.6).

Sintomi di TEV (trombosi venosa profonda ed embolia polmonare)

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

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

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

I sintomi di embolia polmonare (EP) possono includere:

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

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

Altri segni di occlusione vascolare possono includere: dolore improvviso, gonfiore o colorazione blu pallida di un'estremità.

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

Rischio di tromboembolia arteriosa (TEA)

Studi epidemiologici hanno associato l'uso dei COC 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 COC aumenta in presenza di fattori di rischio (vedere la tabella). Effiprev 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 benefici-rischi sia negativo, non si deve prescrivere un COC (vedere paragrafo 4.3).

Tabella: Fattori di rischio di TEA

Fattore di rischio	Commento
Età avanzata	In particolare al di sopra dei 35 anni
Fumo	Alle donne deve essere consigliato di non fumare se desiderano usare un COC. Alle donne di età superiore a 35 anni che continuano a fumare deve essere vivamente consigliato l'uso di un metodo contraccettivo diverso.
Ipertensione	
Obesità (indice di massa corporea IMC) superiore a 30 kg/m ²)	Il rischio aumenta considerevolmente all'aumentare dell'IMC. Particolarmente importante nelle donne con altri fattori di rischio.
Anamnesi familiare positiva (tromboembolia arteriosa in un fratello o un genitore, specialmente in età relativamente giovane, cioè prima dei 50 anni).	Se si sospetta una predisposizione ereditaria, la donna deve essere inviata a uno specialista per un parere prima di decidere l'assunzione di qualsiasi COC.
Emicrania	Un aumento della frequenza o della gravità dell'emicrania durante l'uso di COC (che può essere prodromico di un evento cerebrovascolare) può rappresentare un motivo di interruzione immediata.
Altre condizioni mediche associate ad eventi vascolari avversi	Diabete mellito, iperomocisteinemia, valvulopatia e fibrillazione atriale, dislipoproteinemia e lupus eritematoso sistemico.

Sintomi di TEA

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

I sintomi di 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 è stato riportato un aumentato rischio di cancro della cervice nelle donne in trattamento a lungo termine con contraccettivi orali combinati; tuttavia rimane ancora controverso in che misura questo risultato sia da attribuire agli effetti confondenti per l'interpretazione del risultato stesso (come il comportamento sessuale, l'incidenza dell'infezione da papilloma-virus umano, ecc).

Una meta-analisi di 54 studi epidemiologici ha evidenziato che sussiste un leggero aumento del rischio relativo (RR=1,24) di diagnosi di carcinoma della mammella nelle donne che usano attualmente contraccettivi orali combinati. Tale eccesso di rischio si riduce nel corso dei 10 anni successivi all'interruzione del trattamento con contraccettivi orali combinati. Per maggiori informazioni vedere paragrafo 4.8.

Il cancro della mammella appartiene alla famiglia dei tumori maligni tipo ormono-dipendenti. Alcune condizioni quali menarca precoce, menopausa tardiva (dopo i 52 anni di età), lo stato di nulliparità, la presenza di cicli anovulatori ecc, sono da tempo riconosciuti come fattori di rischio per lo sviluppo del cancro mammario. Questi fattori di rischio aumentano la possibilità di effetti ormonali nella patogenesi del cancro mammario. I recettori ormonali hanno un ruolo centrale nella biologia del carcinoma della mammella. Alcuni di questi recettori ormonali inducono i fattori di crescita, come il fattore di crescita trasformante alfa (TGF-alpha).

Estrogeni e progestinici influenzano la proliferazione delle cellule di carcinoma mammario. Tra gli altri questo rappresenta il razionale biologico per il trattamento farmacologico del carcinoma della mammella con recettori ormonali positivi in post-menopausa.

Numerosi studi epidemiologici sulla connessione tra l'utilizzo dei contraccettivi orali combinati ed il cancro mammario riconoscono che lo sviluppo del cancro mammario nella donna di mezza età è correlato all'utilizzo precoce ed esteso dei contraccettivi orali combinati. Tuttavia questo rappresenta solo uno dei fattori tra i possibili fattori coinvolti.

In rare occasioni sono stati osservati tumori epatici benigni e molto raramente tumori epatici maligni nelle donne che hanno assunto contraccettivi orali nel lungo termine. In casi isolati questi tumori hanno provocato emorragia addominale 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, epatomegalia o segni indicativi di emorragia intraddominale.

Aumenti delle ALT

Durante studi clinici in pazienti trattate per infezioni da virus dell'epatite C (HCV) con medicinali contenenti ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir - con o senza ribavirina, aumenti delle transaminasi (ALT) maggiori di 5 volte rispetto al limite superiore della norma (ULN) sono stati significativamente più frequenti in donne che assumevano farmaci contenenti etinilestradiolo, quali i contraccettivi ormonali combinati (COC) (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

Altre condizioni

Se nell'anamnesi personale o familiare della paziente è presente ipertrigliceridemia, l'uso di contraccettivi orali combinati può aumentare il rischio di sviluppo di pancreatite.

Sebbene l'aumento della pressione sanguigna rappresenti un evento comune nelle donne che assumono contraccettivi orali combinati, gli innalzamenti pressori clinicamente rilevanti costituiscono un evento raro. Tuttavia, se si sviluppa ipertensione durante l'assunzione di contraccettivi orali combinati, il trattamento deve essere interrotto e deve essere instaurata una terapia antipertensiva appropriata. In seguito alla positiva risoluzione dello stato ipertensivo, sarà possibile riprendere il trattamento con i contraccettivi orali combinati, qualora il medico lo ritenga clinicamente opportuno.

Se, durante l'uso di un contraccettivi orali combinati 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 contraccettivi orali combinati deve essere sospeso.

Laddove ritenuto appropriato, l'utilizzo del contraccettivi orali combinati può essere ripreso qualora vengano registrati valori normotensivi a seguito della terapia antipertensiva.

Malgrado non sia stata provata alcuna relazione causale, le seguenti patologie / condizioni peggiorano sia con l'uso di contraccettivi orali combinati sia in gravidanza: ittero colestatico e/o prurito da colestasi, calcoli biliari, porfiria, lupus eritematoso sistemico, sindrome emolitico-uremica, corea di Sydenham, herpes gestazionale, compromissione dell'udito causata da otosclerosi dell'orecchio medio.

Se è presente epatopatia attiva o cronica, l'utilizzo di contraccettivi orali combinati deve essere sospeso fino a quando i test di funzionalità epatica saranno rientrati nella norma.

La ricomparsa di ittero colestatico e/o prurito già manifestatosi in gravidanza o durante un precedente trattamento con steroidi sessuali richiede l'interruzione dei contraccettivi ormonali.

I contraccettivi orali combinati possono ridurre la tolleranza al glucosio ed aumentare la richiesta di insulina nei tessuti periferici; tuttavia, di norma, non è necessario modificare il regime terapeutico antidiabetico nelle donne che assumono contraccettivi orali combinati. Tuttavia, le donne diabetiche devono essere attentamente monitorate, specialmente all'inizio dell'assunzione delle compresse.

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 questo medicinale.

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.

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

Durante l'utilizzo di contraccettivi orali combinati sono stati riportati aggravamento della depressione endogena o dell'epilessia.

L'uso di estrogeni nelle ragazze può causare una chiusura prematura dell'epifisi con conseguente riduzione dell'altezza finale nell'età adulta.

I composti contenenti progestinici possono presentare le proprietà antagoniste dell'aldosterone, che possono avere un impatto importante sul livello di potassio.

Esami/visite mediche

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

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

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

I controlli medici periodici regolari sono importanti, poichè alcune controindicazioni o fattori di rischio possono manifestarsi per la prima volta durante l'utilizzo di contraccettivi orali combinati.

Ridotta efficacia

L'efficacia dei contraccettivi orali combinati può risultare ridotta nelle seguenti circostanze: se la paziente non assume regolarmente le compresse, in presenza di vomito o grave diarrea (vedere paragrafo 4.2) o a causa di interazioni con altri medicinali (vedere paragrafo 4.5).

Anomalie del controllo del ciclo

L'assunzione di contraccettivi orali può causare sanguinamenti vaginali irregolari (spotting o emorragia da sospensione), specialmente nei primi mesi di utilizzo. Pertanto, è opportuno procedere alla valutazione di eventuali perdite ematiche irregolari solo dopo che sia stato raggiunto un equilibrio ormonale, che si verifica di norma dopo tre cicli di trattamento.

Se le emorragie irregolari persistono o si manifestano dopo cicli precedentemente regolari, devono essere escluse possibili cause non ormonali, e devono essere attuate misure diagnostiche adeguate, compreso eventualmente un raschiamento diagnostico, per escludere forme maligne o una gravidanza.

Occasionalmente il sanguinamento da sospensione può non verificarsi affatto durante i giorni di pausa. Se le compresse sono state assunte correttamente (secondo le istruzioni riportate nel paragrafo 4.2), è molto improbabile che sia in atto una gravidanza. Se il sanguinamento da sospensione non compare al termine della seconda confezione di compresse, o se la donna non ha seguito i suggerimenti sopra riportati, è necessario escludere una eventuale gravidanza prima di iniziare una nuova confezione.

Interazioni metaboliche che comportano un aumento della clearance degli ormoni sessuali possono indurre emorragia da sospensione o ridurre l'azione contraccettiva (vedere paragrafo 4.5).

I preparati erboristici contenenti l'Erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*) non devono essere assunti in concomitanza con Effiprev, poiché possono comportare una potenziale riduzione dell'efficacia contraccettiva (vedere paragrafo 4.5).

Effiprev contiene lattosio, glucosio e lecitina (di soia). I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

Se è allergico alle arachidi o alla soia, non usi questo medicinale.

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Interazioni con altri medicinali

Interazioni farmacodinamiche

L'uso concomitante con medicinali contenenti ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir - con o senza ribavirina - può aumentare il rischio di elevati livelli di ALT (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Pertanto, le utilizzatrici di EFFIPREV devono passare ad un metodo contraccettivo alternativo (ad es., contraccettivi a base di solo progestinico, o con metodi non ormonali) prima di iniziare la terapia con questo a regime combinato. EFFIPREV può essere assunto nuovamente 2 settimane dopo la fine del trattamento con questo regime di farmaci in combinazione.

Diversi medicinali che determinano un aumento della clearance degli ormoni sessuali possono indurre emorragia da sospensione o ridurre l'azione contraccettiva. Queste interazioni sono state dimostrate nel caso di idantoina, barbiturici, primidone, carbamazepina e rifampicina. Si sospetta un'interazione anche nel caso di rifabutina, efavirenz, nevirapin, ossicarbazepina, topiramato, felbamato, ritonavir, nelvinafir, griseofulvina e preparazioni erboristiche contenenti l'Erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*). Questi medicinali aumentano l'induzione degli enzimi epatici.

Una riduzione dell'efficacia dei contraccettivi orali combinati è possibile anche con alcuni antibiotici (come ampicillina o tetraciclina), anche se il meccanismo di tale effetto non è stato ancora chiarito.

Le donne in terapia a breve termine (massimo una settimana) con una qualsiasi delle suddette classi di medicinali, devono usare misure contraccettive supplementari (ad es. un metodo a barriera) durante l'assunzione del medicinale concomitante e nei 7 giorni successivi alla sospensione della terapia.

Il trattamento concomitante con rifampicina richiede l'adozione di misure contraccettive supplementari (ad es. un metodo a barriera) durante l'assunzione del medicinale concomitante e nelle 4 settimane successive alla sua sospensione. Se la somministrazione concomitante del medicinale prosegue anche dopo la fine di una confezione, la successiva confezione del medesimo dovrà essere iniziata senza osservare il consueto intervallo di non assunzione.

In caso di trattamento a lungo termine con induttori degli enzimi epatici, la dose di steroidi contraccettivi deve essere aumentata. Se il dosaggio elevato induce effetti indesiderati (ad es. sanguinamento irregolare), o se appare inefficace, deve essere adottato un altro metodo contraccettivo non ormonale.

Noti inibitori dell'enzima CYP3A4 come antifungini azolici, cimetidina, verapamil, macrolidi, diltiazem, gli antidepressivi e il succo di pompelmo possono aumentare i livelli plasmatici di dienogest.

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

Il composto progestinico può interagire con ACE inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II, diuretici risparmiatori di potassio, antagonisti dell'aldosterone e farmaci antinfiammatori non steroidei.

In studi *in vitro* dienogest non ha inibito la funzione del sistema enzimatico del citocromo P450 alla dose utilizzata, pertanto non sono ipotizzabili interazioni per quanto riguarda tale sistema enzimatico.

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 (come la globulina legante i corticosteroidi) e le frazioni lipidiche/lipoproteiche, parametri del metabolismo glucidico e quelli della coagulazione e fibrinolisi. Tuttavia, tali variazioni rimangono entro i limiti di norma.

Nota: Devono essere consultate le informazioni riportate sull'RCP dei farmaci concomitanti utilizzati in modo da identificare potenziali interazioni.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Effiprev non è indicato durante la gravidanza.

Se si verifica una gravidanza durante l'assunzione del contraccettivo orale, il trattamento deve essere immediatamente sospeso. Ampii studi epidemiologici non hanno evidenziato un aumento del rischio di malformazioni congenite nei bambini nati da donne che prima della gravidanza avevano assunto contraccettivi orali, nè sono stati rilevati effetti teratogeni sulla prole quando il farmaco è stato assunto ai primi stadi della gestazione. Questi studi non sono stati condotti con Effiprev.

Poichè sono disponibili solo dati limitati sull'uso di Effiprev durante la gravidanza, non è possibile trarre conclusioni riguardo gli effetti negativi sulla gravidanza o sulla salute del feto o del neonato. Ad oggi non sono disponibili dati epidemiologici a riguardo.

Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva durante la gravidanza e l'allattamento (vedere paragrafo 5.3). Gli effetti sull'uomo non sono noti. Sulla base degli studi disponibili sull'assunzione di contraccettivi orali durante la gravidanza, non vi sono indicazioni in merito a possibili effetti teratogeni.

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

Allattamento

L'uso di contraccettivi orali combinati durante l'allattamento può ridurre la quantità e modificare la composizione del latte materno. Quantità minime di sostanze attive e/o eccipienti vengono escreti nel latte materno, con potenziali effetti sul neonato. Si raccomanda quindi alle madri che allattano al seno di non assumere Effiprev.

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.

4.8 Effetti indesiderati

Descrizione di alcune reazioni avverse

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

Nella tabella seguente sono riportati gli effetti indesiderati delle compresse contenenti dienogest 2 mg / etinilestradiolo 0,03 mg in ordine decrescente di frequenza. Queste frequenze sono relative ad effetti indesiderati osservati durante test clinici con le compresse di dienogest 2 mg / etinilestradiolo 0,03 mg (un totale di 3590 donne ha partecipato a questi studi); l'insorgenza di questi effetti indesiderati può essere correlata all'uso di Effiprev. Poichè tutti gli effetti indesiderati si sono verificati con una frequenza inferiore a 1/10, nessuno di loro è stato classificato come "molto comune".

Gli effetti indesiderati sono stati classificati secondo la seguente convenzione sulle frequenze:

Molto comune ($\geq 1/10$)

Comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Non comune (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Raro (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

Molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

I seguenti effetti indesiderati sono stati riportati durante gli studi condotti con Effiprev contenente dienogest 2 mg / etinilestradiolo 0,03 mg:

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza degli effetti indesiderati		
	Comune	Non comune	Raro
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Emicrania, crampi alle gambe	Ictus ischemico disturbi cerebrovascolari
Disturbi psichiatrici		Umore depresso, nervosismo	Anoressia, diminuzione della libido, reazioni aggressive, apatia
Patologie oculari		Disturbi oftalmologici	Disturbi del visus, congiuntivite, intollerabilità alle lenti a contatto
Patologie uditive e labirintiche			Difficoltà uditive
Patologie cardiache			Tachicardia, disturbi cardiaci
Patologie vascolari		Disordini venosi Pressione sanguigna elevata o bassa	Tromboflebite, tromboembolismo venoso e arterioso (TEV e TEA)/ embolia-polmonare, ematoma, disturbi cerebrovascolari
Patologie del sistema emolinfopoietico			Anemia

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			Sinusite, asma, infezioni delle vie aeree superiori
Patologie gastrointestinali	Dolori addominali	Nausea, vomito	Diarrea
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Acne/dermatite acneiforme, esantema, eczema, disturbi cutanei, cloasma, perdita dei capelli	Eritema multiforme, prurito
Patologie endocrine			Ipertricosi, irsutismo
Patologie renali e urinarie		Infezioni delle vie urinarie	
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Tensione o dolore mammario	Sanguinamento irregolare, amenorrea, dismenorrea, aumento di volume del seno, sviluppo di cisti ovariche, dispareunia, vaginite/ vulvovaginite, alterazioni delle secrezioni vaginali	Ipomenorrea, mastite, mastopatia fibrocistica, secrezioni mammaria, leiomioma, endometrite, salpingite
Infezioni ed infestazioni		Candidosi vaginale o altre infezioni fungine	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Vampate di calore, affaticamento / debolezza, indisposizione, dolori alla schiena, variazioni del peso corporeo, aumento dell'appetito, edema	Reazioni allergiche, sintomi simil-influenzali

Nelle donne che assumono contraccettivi orali combinati sono stati riportati i seguenti effetti indesiderati:

- tromboembolia venosa o arteriosa
- eventi cerebrovascolari;
- ipertensione;
- tumori epatici;
- sviluppo o aggravamento di patologie preesistenti dopo l'utilizzo di contraccettivi orali combinati, come morbo di Crohn, colite ulcerosa, porfiria, lupus eritematoso sistemico, herpes gestazionale, corea di Sydenham, sindrome emolitico-uremica, ittero colestatico;
- cloasma.

Nelle donne che assumono contraccettivi orali combinati si ha un leggero aumento del rischio di carcinoma mammario. Tuttavia, poichè il rischio di sviluppo di cancro mammario è basso nelle donne al di sotto dei 40 anni, il numero dei casi in più è modesto se rapportato al rischio complessivo di carcinoma mammario. Per maggiori informazioni vedere paragrafi 4.3 e 4.4.

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

Per maggiori informazioni vedere paragrafi 4.3 e 4.4.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

La tossicità orale acuta di dienogest ed etinilestradiolo è bassa. Se una considerevole quantità di Effiprev viene assunta da un bambino piccolo, la possibilità di sviluppo di sintomi tossici è ridotta. I sintomi che possono presentarsi in caso di sovradosaggio sono nausea, vomito e, nelle ragazze giovani, sanguinamento da sospensione. Non è richiesto un trattamento speciale. Se necessario, si può ricorrere ad un trattamento sintomatico.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: progestinici ed estrogeni, combinazione fissa, Codice ATC: G03AA.

Effiprev è un contraccettivo orale combinato con effetto anti-androgeno che contiene etinilestradiolo come estrogeno e dienogest come progestinico .

Meccanismo d'azione

L'effetto contraccettivo di Effiprev è basato sull'interazione di diversi fattori, i più importanti dei quali sono rappresentati dall'inibizione dell'ovulazione e dalle modifiche del muco cervicale.

L'etinilestradiolo è un potente estrogeno sintetico, attivo per via orale. Come l'estradiolo naturale, l'etinilestradiolo ha un effetto proliferativo negli epitelii degli organi genitali femminili. Stimola la produzione di muco cervicale riduce la sua viscosità e aumenta la sua fibrosità. L'etinilestradiolo favorisce la crescita dei dotti galattofori e inibisce l'allattamento. L'etinilestradiolo stimola la ritenzione idrica extracellulare. L'etinilestradiolo influenza i parametri del metabolismo lipidico e dei carboidrati, l'emostasi, il sistema renina-angiotensina-aldosterone, e il legame proteico.

Dienogest è un derivato del nortestosterone, che presenta in vitro un'affinità ai recettori del progesterone 10-30 volte inferiore rispetto ad altri progestinici sintetici. *In vivo* dienogest non ha mostrato significativi effetti androgeni, mineralcorticoidi o glucocorticoidi.

Somministrato in monoterapia, dienogest inibisce l'ovulazione ad una dose di 1 mg/die.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Etinilestradiolo

Assorbimento

L'etinilestradiolo assunto per via orale è assorbito in modo rapido e completo. In seguito all'assunzione di Effiprev si raggiungono concentrazioni sieriche massime di circa 67 pg/ml in 1,5-4 ore. Dopo l'assorbimento e "l'effetto di primo passaggio" l'etinilestradiolo viene ampiamente metabolizzato, con una biodisponibilità orale media pari a circa il 44%.

Distribuzione

L'etinilestradiolo si lega fortemente ma non specificamente all'albumina sierica (per il 98% circa) 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 viene coniugato sia nella mucosa dell'intestino tenue che nel fegato. L'etinilestradiolo viene metabolizzato per idrossilazione aromatica, tuttavia vengono generati diversi tipi di metaboliti idrossilati e metilati che sono presenti come metaboliti liberi o come coniugati 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 da emivite di 1 ora e 10-20 ore. Il farmaco immodificato non è soggetto ad escrezione. I metaboliti dell'etinilestradiolo vengono escreti nelle urine e nella bile con un rapporto di 4:6 ed un'emivita di circa 1 giorno.

Stato stazionario

Lo stato stazionario viene raggiunto nella seconda metà del periodo di trattamento, quando il livello sierico risulta il doppio rispetto al valore di una dose singola.

Dienogest

Assorbimento

Dienogest assunto per via orale è assorbito in modo rapido e completo. In seguito all'assunzione di Effiprev si raggiungono concentrazioni sieriche massime di circa 51 pg/ml in 2,5 ore. In associazione con etinilestradiolo la biodisponibilità media è di circa il 96%.

Distribuzione

Dienogest si lega all'albumina sierica ma non alla SHBG o alla globulina legante i corticosteroidi (CBG). Il 10% della quantità di dienogest presente nel siero è rappresentato da steroide libero, mentre il 90% è legato non specificamente all'albumina.

Dienogest ha un volume apparente di distribuzione di circa 37-45 l.

Biotrasformazione Dienogest viene metabolizzato principalmente tramite idrossilazione; tuttavia, anche la coniugazione ha un ruolo importante nel creare metaboliti endocrinologicamente inattivi. Tali metaboliti vengono eliminati dal plasma velocemente, quindi a parte la porzione immodificata di dienogest, non sono rilevabili quantità significative dei suoi metaboliti nel plasma umano. Dopo somministrazione di una dose singola la clearance totale (Cl/F) è pari a 3,6 l/ora.

Eliminazione

Dienogest ha un'emivita di 8,5-10,8 ore. Solo quantità trascurabili di dienogest vengono escrete per via renale in forma immodificata. Dopo somministrazione di una dose di 0,1 mg/kg, la proporzione tra escrezione renale e fecale è pari a 3:1. Dopo somministrazione orale, l'86% della dose viene eliminata entro 6 giorni; una considerevole porzione viene escretata nelle prime 24 ore, principalmente con le urine.

Stato stazionario

Il profilo farmacocinetico di dienogest non è influenzato dai livelli sierici di SHBG. Con l'assunzione giornaliera, i livelli sierici di dienogest risultano aumentati di una volta e mezzo, e lo stato stazionario viene raggiunto dopo 4 giorni.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli studi sugli animali si è osservato che l'effetto dell'etinilestradiolo e del dienogest è limitato alle proprietà farmacologiche dei principi attivi.

Gli studi di tossicità della riproduzione eseguiti con dienogest hanno mostrato i tipici effetti dei progestinici: aumento delle anomalie del pre- e postimpianto, prolungamento del periodo gestazionale, aumento della mortalità neonatale dei cuccioli. La somministrazione agli animali di una dose elevata di dienogest nella fase avanzata della gravidanza e dell'allattamento può provocare compromissione della fertilità nei discendenti.

L'etinilestradiolo rappresenta il componente estrogenico presente nella maggior parte dei contraccettivi orali combinati. A dosi elevate è stata dimostrata embriotossicità, ed effetti nocivi sono stati osservati sulla differenziazione degli organi urogenitali.

Non sono disponibili dati preclinici di tossicità ottenuti sulla base di studi convenzionali che rivelino rischi particolari di genotossicità e potenziale cancerogeno in seguito a somministrazione ripetuta del preparato, oltre a quelli sopra riportati correlati all'uso di contraccettivi orali combinati. Tuttavia, occorre sottolineare che gli ormoni sessuali possono favorire la crescita di specifici tessuti e tumori ormono-dipendenti.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Lattosio monoidrato
Magnesio stearato
Amido di mais
Povidone 30
Talco

Rivestimento

Opaglos 2 clear, contenente:
Carmellosa sodica
Glucosio
Maltodestrina
Sodio citrato diidrato
Lecitina di soia

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede condizioni particolari di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore e strumentazione particolare per l'uso, la somministrazione o l'impianto

Blister in PVC/PVDC/Alluminio, confezioni: 21 e 3x21 e 6x21 e 13 X21 compresse rivestite con film.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EFFIK ITALIA SpA
Via dei Lavoratori, 54
20092 Cinisello Balsamo, Milano

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

042101016 - 2 mg/0,03 mg compresse rivestite con film" 1 x 21 compresse in blister PVC/PVDC/AL
042101028- 2 mg/0,03 mg compresse rivestite con film" 3 x 21 compresse in blister PVC/PVDC/AL
042101030 - 2 mg/0,03 mg compresse rivestite con film" 6 x 21 compresse in blister PVC/PVDC/AL
042101042- 2 mg/0,03 mg compresse rivestite con film" 13 x 21 compresse in blister PVC/PVDC/AL

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Gennaio 2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO: