

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Midiana 3 mg /0,03 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 3 mg di drospirenone e 0,03 mg di etinilestradiolo.

Eccipiente (i) con effetti noti:

Ogni compressa rivestita con film contiene 48,17 mg di lattosio monoidrato e 0,07 mg di lecitina di soia.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compressa rivestita con film bianca o biancastra, rotonda, biconvessa. Dicitura impressa su un lato: "G63", nessuna dicitura impressa sull'altro lato. Diametro: circa 6 mm.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Contracezione orale.

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Modo di somministrazione

Uso orale

Posologia

Come prendere Midiana

Le compresse devono essere assunte ogni giorno alla stessa ora circa, se necessario con una piccola quantità di liquido, nell'ordine mostrato sulla confezione blister. Prendere una compressa ogni giorno per 21 giorni consecutivi. Ciascuna confezione successiva viene iniziata dopo un intervallo di 7 giorni senza assunzione di compresse, durante il quale solitamente si verifica un sanguinamento da sospensione. Tale sanguinamento inizia di solito 2 - 3 giorni dopo l'assunzione dell'ultima compressa e può non essere terminato prima dell'inizio della confezione successiva.

Come iniziare il trattamento con Midiana

- *Non sono stati usati in precedenza contraccettivi ormonali (nell'ultimo mese)*

L'assunzione delle compresse deve iniziare il primo giorno del ciclo naturale della donna (cioè il primo giorno della mestruazione).

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

La donna deve iniziare ad assumere Midiana preferibilmente il giorno dopo l'ultima compressa attiva (l'ultima compressa contenente i principi attivi) del suo contraccettivo orale combinato precedente, ma al più tardi il giorno successivo al consueto intervallo libero da compresse, o del placebo, del suo precedente contraccettivo orale combinato. Nel caso in cui sia stato usato un anello vaginale o un cerotto transdermico, la donna deve iniziare ad usare Midiana preferibilmente il giorno della rimozione, ma al più tardi previsto per l'applicazione successiva.

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

La donna può passare in qualsiasi momento dalle pillole a base di solo progestinico (nel caso di un impianto o uno IUS: il giorno della rimozione; nel caso di un metodo iniettabile: il giorno fissato per l'iniezione successiva), ma in tutti questi casi la donna deve essere informata di adottare un ulteriore metodo di barriera per i primi 7 giorni di assunzione delle compresse.

- *Dopo un aborto nel primo trimestre di gravidanza.*

La donna può iniziare immediatamente. In tal caso non sono necessarie ulteriori misure contraccettive.

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

Informare le donne di iniziare tra 21 e 28 giorni dopo il parto o l'aborto nel secondo trimestre di gravidanza. Nel caso di inizio tardivo, la donna deve essere informata di adottare un ulteriore metodo di barriera per i primi 7 giorni. Tuttavia, se vi sono già stati rapporti sessuali, deve essere esclusa una gravidanza prima di iniziare ad usare il contraccettivo orale combinato, oppure attendere fino alla prima mestruazione.

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

Come gestire le compresse dimenticate

Se l'utilizzatrice ritarda l'assunzione di qualsiasi compressa per **meno di 12 ore**, non si ha alcuna riduzione dell'efficacia anticoncezionale. La donna deve prendere la compressa non appena se ne ricorda, e assumere le compresse successive all'orario consueto.

Se l'utilizzatrice ritarda l'assunzione di qualsiasi compressa per **più di 12 ore**, l'efficacia anticoncezionale può ridursi. La gestione delle compresse dimenticate può essere basata sulle due regole di base 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 è possibile fornire i seguenti consigli:

- *1^a settimana*

L'utilizzatrice deve prendere l'ultima compressa dimenticata non appena se ne ricorda, anche se ciò significa assumere due compresse contemporaneamente. In seguito, deve continuare ad assumere le compresse all'orario consueto. Inoltre, deve essere utilizzato un metodo di barriera, ad esempio il profilattico, per i 7 giorni successivi. Se vi sono stati rapporti sessuali nei 7 giorni precedenti, considerare la possibilità di una gravidanza in corso. Maggiore è il numero di compresse dimenticate e

più ci si approssima all'abituale intervallo di non assunzione delle compresse, maggiore sarà il rischio di una gravidanza.

- *2^a settimana*

L'utilizzatrice deve prendere l'ultima compressa dimenticata non appena se ne ricorda, anche se ciò significa assumere due compresse contemporaneamente. In seguito, deve continuare ad assumere le compresse all'orario consueto. Purché la donna abbia assunto correttamente le compresse nei 7 giorni che precedono la prima compressa dimenticata, non è necessario ricorrere a ulteriori precauzioni contraccettive. Tuttavia, se è stata dimenticata più di 1 compressa, consigliare alla donna di ricorrere a precauzioni supplementari per 7 giorni.

- *3^a settimana*

Il rischio di ridotta affidabilità è imminente per via dell'approssimarsi dell'intervallo di 7 giorni di non assunzione delle compresse. Tuttavia, regolando lo schema di assunzione delle compresse è comunque possibile prevenire la riduzione dell'efficacia anticoncezionale.

Adottando una delle due opzioni seguenti, non vi è dunque necessità di prendere precauzioni contraccettive supplementari, purché nei 7 giorni che precedono la prima compressa dimenticata la donna abbia assunto tutte le compresse in modo corretto. In caso contrario, la donna deve attenersi alla prima di queste due opzioni e ricorrere anche a precauzioni supplementari per i 7 giorni successivi.

1. L'utilizzatrice deve prendere l'ultima compressa dimenticata non appena se ne ricorda, anche se ciò significa assumere due compresse contemporaneamente. In seguito, deve continuare ad assumere le compresse all'orario consueto. La prossima confezione blister deve essere iniziata non appena si finisce quella attuale, ossia senza lasciare alcun intervallo fra le due confezioni. È improbabile che l'utilizzatrice abbia un sanguinamento da sospensione fino al termine della seconda confezione, tuttavia può notare spotting o metrorragia nei giorni in cui assume le compresse.
2. Alla donna può anche essere consigliato di interrompere l'assunzione delle compresse dell'attuale confezione blister in uso. Si deve osservare un intervallo di non assunzione delle compresse fino a 7 giorni, compresi i giorni di dimenticanza delle compresse, e successivamente è necessario proseguire con la prossima confezione blister.

Se la donna ha dimenticato delle compresse e successivamente non ha un sanguinamento da sospensione durante il primo intervallo normale di non assunzione delle compresse, deve essere presa in considerazione la possibilità di una gravidanza.

Raccomandazioni in caso di disturbi gastrointestinali

In caso di gravi disturbi gastrointestinali (come vomito o diarrea), l'assorbimento può risultare incompleto ed è necessario ricorrere a ulteriori misure contraccettive.

Se insorge vomito entro 3 - 4 ore dall'assunzione di una compressa, deve essere assunta una nuova compressa (sostitutiva) non appena possibile. La nuova compressa deve essere assunta entro 12 ore dal consueto orario di assunzione, se possibile. Se trascorrono più di 12 ore, valgono le stesse raccomandazioni relative alle compresse dimenticate, fornite nel paragrafo 4.2 "*Come gestire le compresse dimenticate*". Se la donna non desidera variare il consueto schema di assunzione delle compresse, deve prendere la/e compressa/e supplementare/i da un'altra confezione blister.

Come posticipare un sanguinamento da sospensione

Per posticipare una mestruazione, la donna deve continuare con un'altra confezione blister di Midiana senza alcun intervallo di non assunzione delle compresse. La proroga può essere effettuata per tutto il tempo desiderato, fino al termine della seconda confezione.

Durante questo periodo prolungato, la donna può notare spotting o metrorragia. In seguito, la regolare assunzione di Midiana prosegue dopo il solito intervallo di 7 giorni di non assunzione delle compresse.

Per spostare le mestruazioni ad un altro giorno della settimana rispetto a quello attuale, è possibile consigliare alla donna di abbreviare per il numero di giorni desiderati il prossimo intervallo di non assunzione delle compresse. Più breve è l'intervallo e maggiore è il rischio che non vi sia un sanguinamento da sospensione e che si manifesti metrorragia e spotting durante l'assunzione della confezione seguente (come avviene quando si ritarda la mestruazione).

Popolazione pediatrica

Midiana è indicata solo dopo il menarca. Sulla base dei dati epidemiologici raccolti in oltre 2000 ragazze adolescenti al di sotto dei 18 anni di età, non vi sono dati che indicano che la sicurezza e l'efficacia in questa fascia di età siano diverse da quelle note nelle donne al di sopra dei 18 anni di età.

4.3 Controindicazioni

I contraccettivi ormonali combinati non devono essere utilizzati nelle seguenti condizioni. Se una qualsiasi delle condizioni insorge per la prima volta durante l'uso del contraccettivo ormonale combinato, il trattamento deve essere sospeso immediatamente.

- 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 a fattori di rischio multipli (vedere paragrafo 4.4) o alla presenza di un fattore di rischio grave come:
 - diabete mellito con sintomi vascolari;
 - ipertensione grave;
 - dislipoproteinemia grave;
- Grave patologia epatica in atto o pregressa, fino a quando i valori della funzionalità epatica non rientrano nella norma;
- Insufficienza renale grave o acuta;
- Neoplasie epatiche (benigne o maligne) in atto o pregresse;
- Neoplasie maligne accertate o sospette, dipendenti dagli steroidi sessuali (ad es. degli organi genitali o della mammella);
- Emorragie vaginali di natura non accertata;
- Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1;
- Ipersensibilità alle arachidi o alla soia.

L'uso concomitante di Midiana e medicinali contenenti i principi attivi ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir è controindicato (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Avvertenze

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

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

In caso di TEV o TEA sospetta o accertata, l'uso dei contraccettivi ormonali combinati deve essere sospeso. Nel caso in cui venga iniziata una terapia anticoagulante, deve essere adottata un'adeguata contraccezione di tipo alternativo, per via della teratogenicità della terapia anticoagulante (cumarinici).

- Disturbi circolatori

Rischio di tromboembolia venosa (TEV)

L'uso di qualsiasi contraccettivo ormonale combinato (COC) determina un aumento del rischio di tromboembolia venosa (TEV), rispetto al non uso. **I prodotti che contengono levonorgestrel, norgestimato o noretisterone sono associati a un rischio inferiore di TEV. Il rischio associato agli altri prodotti come Midiana può essere anche doppio. La decisione di usare un prodotto diverso da quelli associati a un rischio di TEV più basso deve essere presa solo dopo aver discusso con la donna per assicurarsi che essa comprenda il rischio di TEV associato a Midiana, il modo in cui i suoi attuali fattori di rischio influenzano tale rischio e il fatto che il rischio che sviluppi una TEV è massimo nel primo anno di utilizzo. Vi sono anche alcune evidenze che il rischio aumenti quando l'assunzione di un COC viene ripresa dopo una pausa di 4 o più settimane.**

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

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

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

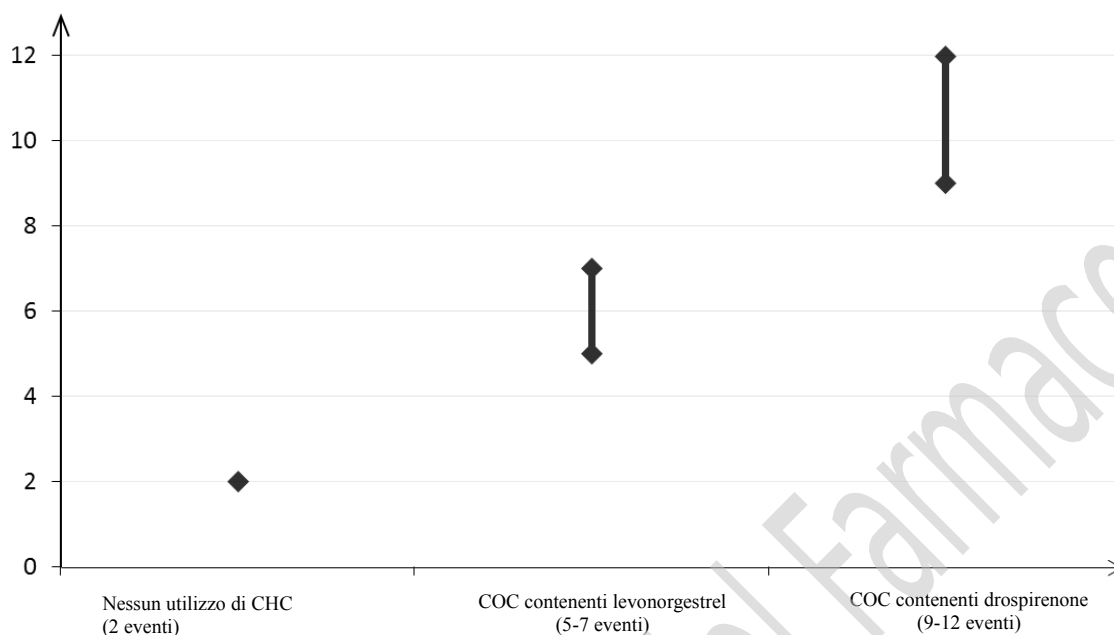
La TEV può essere fatale nell' 1-2% dei casi.

Numero di eventi di TEV per 10.000 donne in un anno

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

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

Numero di eventi di TEV



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).

Midiana è controindicato se una donna presenta diversi fattori di rischio che aumentano il suo rischio di trombosi venosa (vedere paragrafo 4.3). Se una donna presenta più di un fattore di rischio, è possibile che l'aumento del rischio sia maggiore della somma dei singoli fattori; in questo caso deve essere considerato il suo rischio totale di TEV. Se si ritiene che il rapporto rischi-benefici sia negativo, non si deve prescrivere un 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.	In queste situazioni è consigliabile interrompere l'uso della pillola (in caso di interventi elettivi almeno quattro settimane prima) e non riavviarlo fino a due settimane dopo la ripresa completa della mobilità. Per evitare gravidanze indesiderate si deve utilizzare un altro metodo contraccettivo. Se Midiana non è stato interrotto prima, deve essere preso in considerazione un trattamento antitrombotico.

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

Tabella: Fattori di rischio di TEA

Fattore di rischio	Commento
Età avanzata	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.
Iperensione	
Obesità (indice di massa corporea (IMC) superiore a 30 kg/m ²)	Il rischio aumenta considerevolmente all'aumentare dell'IMC. Particolarmente importante nelle donne con altri fattori di rischio.
Anamnesi familiare positiva (tromboembolia arteriosa in un fratello o un genitore, specialmente in età relativamente giovane, cioè prima dei 50 anni).	Se si sospetta una predisposizione ereditaria, la donna deve essere inviata a uno specialista per un parere prima di decidere l'assunzione di qualsiasi 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

È stato riferito un rischio aumentato di cancro della cervice fra le utilizzatrici a lungo termine dei contraccettivi orali combinati (> 5 anni) all'interno di alcuni studi epidemiologici, tuttavia persistono controversie su fino a che punto tale esito sia attribuibile agli effetti fuorvianti, del comportamento sessuale e di altri fattori, come l'infezione da papilloma virus umano (HPV).

Da una meta-analisi di 54 studi epidemiologici emerge un rischio relativo leggermente aumentato (RR = 1,24) di cancro della mammella diagnosticato alle donne che assumono attualmente contraccettivi orali combinati. L'eccesso di rischio scompare gradualmente nell'arco dei 10 anni successivi alla cessazione dell'uso dei contraccettivi orali combinati. Poiché il cancro della mammella è raro nelle donne di età inferiore a 40 anni, il numero superiore di diagnosi di questa neoplasia nelle utilizzatrici attuali e recenti di contraccettivi orali combinati è modesto in rapporto al rischio globale di cancro della mammella. Da questi studi non emergono evidenze di una relazione causale. L'andamento osservato per l'aumento del rischio può essere dovuto a una diagnosi precoce del tumore della mammella nelle utilizzatrici dei contraccettivi orali combinati, agli effetti biologici dei contraccettivi orali combinati o a una combinazione di entrambi questi fattori. I casi di cancro mammario diagnosticati alle donne utilizzatrici di contraccettivi orali combinati tendono ad essere clinicamente meno avanzati rispetto a quelli diagnosticati alle donne che non ne hanno mai fatto uso.

In rari casi, fra le utilizzatrici dei contraccettivi orali combinati sono state segnalate neoplasie epatiche benigne e, in casi ancora più rari, maligne. In casi isolati, tali neoplasie hanno causato emorragie intraddominali potenzialmente pericolose per la vita. Si deve considerare il tumore epatico nella diagnosi differenziale, in presenza di forte dolore addominale superiore, epatomegalia o segni di emorragia intraddominale nelle donne che assumono contraccettivi orali combinati.

Con l'uso di contraccettivi orali combinati a più alto dosaggio (0,05 mg di etinilestradiolo) si riduce il rischio di cancro dell'endometrio e ovarico. Resta da confermare se ciò valga anche per i contraccettivi orali combinati a dosaggi inferiori.

- Altre condizioni

La componente progestinica in questo prodotto è un antagonista dell'aldosterone con proprietà di risparmio del potassio. Nella maggior parte dei casi non si prevede alcun aumento dei livelli di potassio. Tuttavia, in uno studio clinico alcune pazienti con compromissione renale lieve o moderata e uso concomitante di medicinali risparmiatori di potassio si è avuto un aumento leggero, ma non significativo, della potassiemia durante l'assunzione di drospirenone. Pertanto, si raccomanda di controllare la potassiemia durante il primo ciclo di trattamento, nelle pazienti con insufficienza renale e con livelli di potassio sierico rientranti nel range superiore di riferimento prima dell'avvio del trattamento, e particolarmente durante l'uso concomitante di medicinali risparmiatori di potassio. Vedere anche paragrafo 4.5.

Le donne con ipertrigliceridemia, o con anamnesi familiare di tale condizione, possono dunque essere a maggior rischio di pancreatite quando utilizzano i contraccettivi orali combinati.

Sebbene lievi aumenti pressori siano stati riferiti in molte donne che assumono contraccettivi orali combinati, è raro riscontrare innalzamenti rilevanti dal punto di vista clinico. La sospensione immediata nell'uso dei contraccettivi orali combinati è giustificata solo in questi rari casi. Se, durante l'uso di un contraccettivo orale combinato con pregressa ipertensione, livelli pressori costantemente innalzati o un aumento significativo della pressione arteriosa non rispondono adeguatamente al trattamento anti-ipertensivo, il contraccettivo orale combinato deve essere sospeso. Se ritenuto appropriato, l'uso del contraccettivo orale combinato può riprendere dietro ottenimento di valori normotesi con la terapia anti-ipertensiva.

È stato riferito l'esordio o il deterioramento delle condizioni seguenti, sia con la gravidanza che con l'uso dei contraccettivi orali combinati anche se le evidenze di un'associazione con l'assunzione dei contraccettivi orali combinati non sono conclusive: ittero e/o prurito da colestasi; calcoli biliari; porfiria; lupus eritematoso sistemico; sindrome emolitico-uremica; corea di Sydenham; herpes gravidico; perdita dell'udito da otosclerosi.

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

Disturbi acuti o cronici della funzionalità epatica possono richiedere la sospensione dell'uso dei contraccettivi orali combinati fino al ritorno nella norma degli indici di funzionalità epatica. Recidive di ittero colestatico e/o prurito da colestasi verificatesi precedentemente in gravidanza o con l'uso pregresso di steroidi sessuali richiedono la sospensione dei contraccettivi orali combinati.

Sebbene i contraccettivi orali combinati possano influenzare la resistenza periferica all'insulina e la tolleranza al glucosio, non vi sono evidenze della necessità di variare il regime terapeutico nelle donne diabetiche che usano contraccettivi orali combinati a bassi dosaggi (contenenti < 0,05 mg di etinilestradiolo). Tuttavia, è necessario tenere sotto attenta osservazione le donne diabetiche, in particolare ai primi stadi dell'uso dei contraccettivi orali combinati.

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

Occasionalmente può verificarsi cloasma, in particolare nelle donne con anamnesi di cloasma gravidico. Le donne con tendenza al cloasma devono evitare l'esposizione al sole o ai raggi ultravioletti mentre assumono i contraccettivi orali combinati.

Esami/visite mediche

Prima di iniziare o riprendere l'uso di Midiana, 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 Midiana 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.

Riduzione dell'efficacia

L'efficacia dei contraccettivi orali combinati può ridursi nell'eventualità, ad esempio, di compresse dimenticate (vedere paragrafo 4.2), disturbi gastrointestinali (vedere paragrafo 4.2) o assunzione di medicinali concomitanti (vedere paragrafo 4.5).

Riduzione del controllo del ciclo

Con tutti i contraccettivi orali combinati, possono verificarsi sanguinamenti irregolari (spotting o metrorragia), specialmente durante i primi mesi di utilizzo. Pertanto, la valutazione di eventuali perdite ematiche irregolari acquista significato solo dopo un periodo di adattamento di circa tre cicli.

Se le irregolarità ematiche persistono o insorgono dopo cicli precedenti regolari, devono essere considerate cause non ormonali e sono indicate adeguate misure diagnostiche per escludere una gravidanza o la presenza di neoplasie maligne. Tali misure possono includere il raschiamento.

Alcune donne non hanno sanguinamento da sospensione durante l'intervallo di non assunzione delle compresse. Se il contraccettivo orale combinato è stato assunto in base alle istruzioni fornite al paragrafo 4.2, è improbabile che la donna sia in gravidanza. Tuttavia, se l'assunzione non è avvenuta nel rispetto di tali istruzioni prima del primo sanguinamento da sospensione mancato, o se la donna non ha avuto sanguinamento da sospensione per due cicli, deve essere esclusa una gravidanza prima di proseguire l'uso dei contraccettivi orali combinati.

Aumenti di ALT

Durante gli studi clinici con pazienti trattate per le infezioni di epatite C (HCV) con medicinali contenenti ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir con o senza ribavirina, si sono verificati in maniera significativa aumenti delle transaminasi (ALT) superiori a 5 volte il limite superiore della norma (ULN) più frequentemente nelle donne che utilizzavano medicinali contenenti etinilestradiolo come i contraccettivi ormonali combinati (COC) (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

Questo medicinale contiene 48,17 mg di lattosio monoidrato per compressa. Le pazienti affette da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di lattasi totale, o malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono prendere questo medicinale.

Questo medicinale contiene 0,07 mg di lecitina di soia per compressa. Le pazienti con ipersensibilità alle arachidi o alla soia non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d' interazione

Nota: Devono essere consultate le informazioni di prescrizione dei medicinali concomitanti, per identificare le potenziali interazioni.

Interazioni farmacodinamiche

L'uso concomitante di medicinali contenenti ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir, con o senza ribavirina può aumentare il rischio di aumenti di ALT (vedere paragrafi 4.3 e 4.4). Pertanto, le utilizzatrici di Midiana devono passare a un metodo di contraccezione alternativo (ad es. contraccezione a base di solo progestinico o metodi non ormonali) prima di iniziare la terapia con questo regime di associazione. Midiana può essere ripreso 2 settimane dopo la conclusione del trattamento con questo regime di associazione.

Interazioni farmacocinetiche

- Effetti di altri medicinali su Midiana

Possono verificarsi interazioni con farmaci che inducono gli enzimi microsomiali che possono causare un aumento della clearance degli ormoni sessuali e che possono causare metrorragia e/o insuccesso della contraccezione.

Gestione

L'induzione enzimatica può essere osservata già dopo pochi giorni di trattamento. Generalmente si ha induzione enzimatica massimale entro poche settimane. Dopo l'interruzione della terapia con il farmaco l'induzione enzimatica può proseguire per circa 4 settimane.

Trattamento a breve termine

Le donne in trattamento con farmaci che causano induzione enzimatica devono utilizzare un metodo di barriera o un altro metodo contraccettivo in aggiunta al contraccettivo orale combinato. Il metodo di barriera deve essere usato durante l'intero periodo della terapia con il farmaco concomitante e per i 28 giorni successivi alla sua cessazione. Se la terapia farmacologica va oltre il termine delle compresse nella confezione blister del contraccettivo orale combinato, si deve iniziare la confezione seguente del contraccettivo orale combinato senza rispettare il consueto intervallo di non assunzione.

Trattamento a lungo termine

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

Le seguenti interazioni sono state riferite in letteratura.

Sostanze che aumentano la clearance dei contraccettivi orali combinati (efficacia ridotta dei contraccettivi orali combinati tramite induzione enzimatica), ad es.:

Barbiturici, bosentan, carbamazepina, fenitoina, primidone, rifampicina e i farmaci per l'HIV ritonavir, nevirapina ed efavirenz e possibilmente anche felbamato, griseofulvina, oxacarbazepina, topiramato e i prodotti contenenti il rimedio erboristico Erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*).

Sostanze con effetti variabili sulla clearance dei contraccettivi orali combinati:

Se somministrate in concomitanza con i contraccettivi orali combinati, molte associazioni di inibitori della proteasi e inibitori non nucleosidici della transcriptasi inversa dell'HIV possono aumentare o ridurre la concentrazione plasmatica di estrogeni e progestinici. L'effetto netto di questi cambiamenti in alcuni casi può essere clinicamente rilevante.

Pertanto occorre consultare le informazioni relative alla prescrizione di medicinali HIV/HCV in concomitanza per identificare potenziali reazioni nonché qualsiasi raccomandazione correlata. In caso di qualsiasi dubbio, le donne in trattamento con terapia a base di inibitori della proteasi o inibitori non nucleosidici della transcriptasi inversa devono utilizzare un metodo contraccettivo di barriera aggiuntivo.

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

La rilevanza clinica delle potenziali interazioni con gli inibitori enzimatici resta sconosciuta.

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

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

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

- Effetto di Midiana su altri medicinali

I contraccettivi orali combinati possono influenzare il metabolismo di alcuni altri principi attivi. Pertanto, le concentrazioni plasmatiche e tissutali possono aumentare (come nel caso della ciclosporina) oppure diminuire (come nel caso della lamotrigina).

Sulla base degli studi *in vivo* su donne volontarie, con l'uso di omeprazolo, simvastatina e midazolam come substrati marcatori, è improbabile un'interazione clinicamente rilevante del drospirenone, a dosi di 3 mg, con il metabolismo di altri principi attivi metabolizzato dal citocromo P450.

Dati clinici suggeriscono che etinilestradiolo inibisce la clearance dei substrati di CYP1A2 con un aumento debole (ad es. teofillina) o moderato (ad es. tizanidina) delle loro concentrazioni plasmatiche.

- Altre forme di interazione

Nelle pazienti che non evidenziano insufficienza renale, l'uso concomitante di drospirenone e ACE-inibitori o FANS non ha mostrato effetti significativi sulla potassiemia. Ciò nonostante, l'uso concomitante di Midiana con antagonisti dell'aldosterone o con diuretici risparmiatori di potassio non

è stato studiato. In tal caso, durante il primo ciclo di trattamento si deve controllare la potassiemia. Vedere anche paragrafo 4.4.

- **Analisi di laboratorio**

L'uso di steroidi contraccettivi può influenzare gli esiti di talune analisi di laboratorio, compresi i parametri biochimici della funzionalità epatica, tiroidea, surrenale e renale, i livelli plasmatici di proteine (carrier), ad es. la globulina legante i corticosteroidi e frazioni lipido/lipoproteiche, i parametri del metabolismo glucidico e i parametri di coagulazione e fibrinolisi. In generale, le alterazioni non esulano dal normale range di laboratorio.

Il drospirenone causa un aumento dell'attività reninica plasmatica e dell'aldosterone plasmatico, a causa della sua debole attività antimineralcorticoide.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Midiana non è indicato durante la gravidanza.

Nell'eventualità di una gravidanza durante l'uso di Midiana, il preparato deve essere sospeso immediatamente. Ampi studi epidemiologici non hanno rilevato alcun rischio innalzato di malformazioni congenite in bambini nati da donne che usavano contraccettivi orali combinati prima della gravidanza, e neppure alcun effetto teratogeno con l'assunzione inavvertita dei contraccettivi orali combinati durante la gravidanza.

Studi su animali hanno mostrato effetti indesiderati durante la gravidanza e l'allattamento (vedere paragrafo 5.3). Sulla base di questi dati sugli animali, non è possibile escludere effetti indesiderati dovuti all'azione ormonale dei principi attivi. Tuttavia, la generale esperienza con i contraccettivi orali combinati durante la gravidanza non ha fornito evidenze di un effettivo effetto indesiderato sull'uomo.

I dati disponibili sull'uso di drospirenone/etinilestradiolo in gravidanza sono troppo limitati per poter trarre conclusioni sugli effetti negativi di drospirenone/etinilestradiolo in gravidanza e sulla salute del feto o del neonato. Finora, non sono disponibili dati epidemiologici rilevanti.

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

Allattamento

L'allattamento può essere influenzato dai contraccettivi orali combinati, che possono infatti ridurre la quantità del latte materno o alterarne la composizione. Di conseguenza, l'uso dei contraccettivi orali combinati non è raccomandato fino al completo svezzamento del bambino da parte della donna che allatta al seno. Piccole quantità di steroidi sessuali e/o dei loro metaboliti possono essere escrete nel latte materno durante l'uso dei contraccettivi orali combinati. Tali quantità possono avere effetti sul bambino.

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

Non sono stati effettuati studi 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 dei contraccettivi orali combinati.

4.8 Effetti indesiderati

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

Le seguenti reazioni avverse al farmaco sono state segnalate durante l'uso di drospirenone/etinilestradiolo:

3 mg/0,03 mg

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza delle reazioni avverse		
	Comune ≥1/100, <1/10	Non comune ≥1/1000, <1/100	Raro ≥1/10.000, <1/1000
MedDRA			
Disturbi del sistema immunitario			ipersensibilità, asma
Disturbi psichiatrici	Depressione	Libido aumentata Libido diminuita	
Patologie del sistema nervoso	cefalea		
Patologie dell'orecchio e del labirinto			ipoacusia
Patologie vascolari	emicrania	ipertensione, ipotensione	Tromboembolia venosa (TEV), tromboembolia arteriosa (TEA)
Patologie gastrointestinali	Nausea	vomito, diarrea	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		acne, eczema, prurito, alopecia	Eritema nodoso, Eritema multiforme
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	disturbi mestruali, sanguinamento intermestruale, dolore mammario, iperestesia mammaria, secrezione vaginale	ingrossamento mammario, alterazioni della libido, vaginite	secrezioni mammarie
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		ritenzione di liquidi peso aumentato, peso diminuito	

Descrizione di alcune reazioni avverse

Nelle donne che usano contraccettivi ormonali combinati (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.

I seguenti eventi avversi gravi sono stati segnalati nelle donne che utilizzano contraccettivi orali combinati, come discusso nel paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego:

- Disturbi tromboembolici venosi
- disturbi tromboembolici arteriosi
- ipertensione
- tumori epatici
- esordio o deterioramento di condizioni per le quali un'associazione con l'uso dei contraccettivi orali combinati non è conclusiva: morbo di Crohn, colite ulcerosa, epilessia, mioma uterino,

- porfiria, lupus eritematoso sistemico, herpes gravidico, corea di Sydenham, sindrome emolitico-uremica, ittero colestatico
- cloasma
 - disturbi acuti o cronici della funzionalità epatica possono richiedere la sospensione dell'uso dei contraccettivi orali combinati fino al ritorno nella norma degli indici di funzione epatica
 - nelle donne con angioedema ereditario, gli estrogeni esogeni possono indurre o esacerbare i sintomi dell'angioedema.

La frequenza della diagnosi di cancro mammario aumenta in modo molto leggero nelle utilizzatrici dei contraccettivi orali combinati. Poiché il cancro mammario è raro nelle donne di età inferiore a 40 anni, il numero di casi in eccesso è modesto rispetto al rischio globale di cancro mammario. Non è noto se vi sia un rapporto di causalità con l'uso dei contraccettivi orali combinati. Per ulteriori informazioni, vedere paragrafi 4.3 e 4.4.

Interazioni

Possono verificarsi metrorragia e/o insuccesso della contraccezione in seguito alle interazioni di altri medicinali (induttori enzimatici) con i contraccettivi orali (vedere paragrafo 4.5).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Non si ha ancora esperienza di sovradosaggio combinato con drospirenone/etinilestradiolo. Sulla base della generale esperienza con i contraccettivi orali combinati, i sintomi che possono verificarsi in questo caso sono: nausea, vomito e, nelle ragazze giovani, leggero sanguinamento vaginale. Non vi sono antidoti e l'ulteriore trattamento deve essere sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Ormoni sessuali e modulatori del sistema genitale; progestinici ed estrogeni, combinazioni fisse

Codice ATC: G03AA12

Indice di Pearl per l'insuccesso del metodo: 0,09 (limite superiore dell'intervallo di confidenza bilaterale al 95%: 0,32).

Indice di Pearl globale (insuccesso del metodo + errore della paziente): 0,57 (limite superiore dell'intervallo di confidenza bilaterale al 95%: 0,90).

Meccanismo d'azione

L'effetto contraccettivo di Midiana si basa sull'interazione di diversi fattori. I fattori considerati più importanti sono l'inibizione dell'ovulazione e i cambiamenti nell'endometrio.

Midiana è un contraccettivo orale combinato che contiene etinilestradiolo e il progestinico drospirenone. Alla dose terapeutica, il drospirenone possiede anche proprietà antiandrogene e lievi proprietà antimineralecorticoidi. Non evidenzia alcuna attività estrogena, glucocorticoide e antiglicocorticoide. Tutto questo conferisce al drospirenone un profilo farmacologico molto simile all'ormone naturale progesterone.

Dagli studi clinici emergono indicazioni secondo cui le lievi proprietà antimineralcorticoidi portano a un lieve effetto antimineralcorticoide.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

- Drospirenone

Assorbimento

Il drospirenone somministrato per via orale è assorbito in modo rapido e pressoché completo. Le concentrazioni massime del principio attivo nel siero di circa 38 ng/ml sono raggiunte dopo circa 1-2 ore da una singola assunzione. La biodisponibilità del drospirenone va dal 76 all'85%. L'ingestione concomitante di cibo non influenza la biodisponibilità del drospirenone.

Distribuzione

Dopo somministrazione orale, i livelli sierici di drospirenone si riducono in due fasi, con emivite terminali rispettivamente di 31 ore. Il drospirenone si lega all'albumina sierica, ma non alla globulina legante gli ormoni sessuali (SHBG) o alla globulina legante i corticoidi (CBG). Solo il 3 - 5% delle concentrazioni sieriche totali del principio attivo sono presenti sotto forma di steroide libero. L'aumento della SHBG indotto dall'etinilestradiolo non influenza il legame del drospirenone con le proteine sieriche. Il volume apparente medio di distribuzione del drospirenone è $3,7 \pm 1,2$ l/kg.

Biotrasformazione

Il drospirenone è metabolizzato estesamente dopo la somministrazione orale. I principali metaboliti nel plasma sono la forma acida del drospirenone, prodotta dall'apertura dell'anello lattonico, e il 4,5-diidro-drospirenone-3-solfato, formato da riduzione e successiva solfatazione. Drospirenone è anche soggetto a metabolismo ossidativo catalizzato da CYP3A4.

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

Eliminazione

La velocità di clearance metabolica del drospirenone nel siero è $1,5 \pm 0,2$ ml/min/kg. Il drospirenone viene escreto in forma immutata solo in tracce. I metaboliti del drospirenone sono escreti con le feci e le urine in un rapporto di circa 1,2 - 1,4. L'emivita di escrezione dei metaboliti con le urine e le feci è approssimativamente 40 ore.

Condizioni allo steady-state

Durante un ciclo di trattamento le concentrazioni massime allo steady state di drospirenone nel siero, circa 70 ng/ml, vengono raggiunte approssimativamente dopo 8 giorni di trattamento. I livelli sierici di drospirenone si accumulano di un fattore di 3 circa, conseguentemente al rapporto fra l'emivita terminale e l'intervallo di dose.

Popolazioni speciali

Effetto dell'insufficienza renale

I livelli di steady-state del drospirenone nel siero delle donne con lieve insufficienza renale (clearance della creatinina CLcr, 50-80 ml/min) erano rapportabili a quelli delle donne con funzionalità renale nella norma. In media, i livelli sierici di drospirenone erano maggiori del 37% nelle donne con moderata insufficienza renale (CLcr, 30-50 ml/min), rispetto alle donne con funzionalità renale nella norma. Il trattamento con drospirenone è stato anche ben tollerato da donne affette da insufficienza renale da lieve e moderata. Il trattamento con drospirenone non ha dato adito ad effetti clinicamente significativi sulla potassiemia.

Effetto dell'insufficienza epatica

In uno studio su singole dosi, la clearance orale (CL/F) era ridotta del 50% circa nelle donne volontarie con moderata insufficienza epatica, rispetto alle donne con funzionalità epatica nella norma. Il calo osservato nella clearance di drospirenone fra le donne volontarie con moderata insufficienza epatica non è sfociato in differenze apparenti in termini dei livelli di potassiemia. Non è stato osservato alcun aumento delle concentrazioni di potassio nel siero oltre il limite superiore del range normale, neppure in presenza di diabete e di terapia concomitante con spironolattone (due fattori che possono predisporre la paziente all'iperkalemia). È possibile concludere che l'associazione drospirenone è ben tollerata nelle pazienti con insufficienza epatica lieve o moderata (Child-Pugh B).

Gruppi etnici

Non sono state osservate differenze rilevanti dal punto di vista clinico nella farmacocinetica di drospirenone o etinilestradiolo fra donne giapponesi e caucasiche.

- Etinilestradiolo

Assorbimento

L'etinilestradiolo viene assorbito in modo rapido e completo dopo l'ingestione. Dopo somministrazione di 30 µg, vengono raggiunte concentrazioni plasmatiche al picco di 100 pg/ml entro 1-2 ore dall'ingestione. L'etinilestradiolo va soggetto a un esteso effetto di primo passaggio, che evidenzia elevata variazione tra i soggetti. La biodisponibilità assoluta è circa 45%.

Distribuzione

L'etinilestradiolo ha un volume apparente di distribuzione di 5 l/kg e il suo legame alle proteine plasmatiche è di circa 98%. L'etinilestradiolo induce la sintesi epatica di SHBG e CBG. Durante il trattamento con 30 µg di etinilestradiolo, la concentrazione plasmatica di SHBG aumenta da 70 a circa 350 nmol/l.

L'etinilestradiolo viene escreto in piccole quantità nel latte materno (0,02% della dose).

Biotrasformazione

Etinilestradiolo è soggetto a significativo metabolismo intestinale ed epatico di primo passaggio. Etinilestradiolo è metabolizzato principalmente da idrossilazione aromatica ma si formano una gran varietà di metaboliti idrossilati e metilati e questi sono presenti come metaboliti liberi e come coniugati con glucuronidi e solfati. Il tasso di clearance metabolica di etinilestradiolo è di circa 5 ml/min/kg.

In vitro, etinilestradiolo è un inibitore reversibile di CYP2C19, CYP1A1 e CYP1A2 così come anche un inibitore basato sul meccanismo di CYP3A4/5, CYP2C8 e CYP2J2.

Eliminazione

L'etinilestradiolo non viene escreto in modo significativo in forma immutata. I suoi metaboliti vengono escreti in un rapporto urinario: biliare di 4:6. L'emivita di escrezione dei metaboliti è di circa 1 giorno. L'emivita di eliminazione è di 20 ore.

Condizioni allo steady-state

Le condizioni allo steady-state vengono raggiunte nella seconda metà del ciclo di trattamento e i livelli sierici di etinilestradiolo si accumulano di un fattore di circa 1,4 - 2,1.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli animali di laboratorio, gli effetti del drospirenone e dell'etinilestradiolo si limitavano a quelli associati con l'attività farmacologica riconosciuta. In particolare, gli studi sulla tossicità riproduttiva hanno rivelato effetti embriotossici e fetotossici negli animali, considerati specie-specifici. Con l'esposizione a dosi superiori a quelle delle utilizzatrici di drospirenone ed etinilestradiolo, sono stati osservati effetti sulla differenziazione sessuale nei feti di ratto, ma non nella scimmia.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

Lattosio monoidrato
Amido di mais pregelatinizzato
Amido di mais
Povidone, K-25
Magnesio stearato

Rivestimento con film:

Alcol polivinilico
Titanio diossido (E171)
Talco (E553b)
Macrogol 3350
Lecitina (soia)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 30°C. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Midiana 3 mg / 0,03 mg compresse rivestite con film è disponibile in confezioni in blister in PVC/PVDC/Al (incolori trasparente) con calendario.

I blister sono confezionati a loro volta in una scatola, con sacchettino di conservazione in ciascuna scatola.

Dimensioni delle confezioni:

21 compresse rivestite con film
3x21 compresse rivestite con film
6x21 compresse rivestite con film
13x21 compresse rivestite con film

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

Gedeon Richter Plc
Gyömrői út 19-21
1103 Budapest
Ungheria

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

AIC n. 041758018 - "3 mg/0,03 mg compresse rivestite con film " 21 compresse in blister
PVC/PVDC/AL

AIC n. 041758020 - "3 mg/0,03 mg compresse rivestite con film " 3x21 compresse in blister
PVC/PVDC/AL

AIC n. 041758032 - "3 mg/0,03 mg compresse rivestite con film " 6x21 compresse in blister
PVC/PVDC/AL

AIC n. 041758044 - "3 mg/0,03 mg compresse rivestite con film " 13x21 compresse in
blister PVC/PVDC/AL

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: Giugno 2012

Data del rinnovo più recente: Gennaio 2017

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco