

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

EDESIA 75 microgrammi/30 microgrammi compresse rivestite

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita contiene 75 microgrammi di gestodene e 30 microgrammi di etinilestradiolo.

Eccipienti con effetti noti:

Una compressa rivestita contiene 37,155 mg di lattosio monoidrato e 19,66 mg di saccarosio.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite.

Compressa gialla, rotonda, biconvessa, rivestita, con diametro da 5,1 a 6,1 mm senza incisioni.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Contracezione.

La decisione di prescrivere EDESIA 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 EDESIA e quello associato ad altri COC (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Non iniziare o proseguire l'assunzione di EDESIA in caso di gravidanza nota o sospetta.

Posologia

Come prendere EDESIA

Per le pazienti che usano la confezione con 21 compresse attive:

Le compresse 1-21 contengono il principio attivo (compresse attive).

Le compresse devono essere assunte nell'ordine illustrato sulla confezione blister, tutti i giorni all'incirca alla stessa ora. Si deve prendere una compressa attiva quotidianamente per 21 giorni consecutivi seguita da un intervallo di 7 giorni senza compresse. Ogni successiva confezione blister verrà iniziata dopo un intervallo senza compresse durante il quale si verifica un sanguinamento da sospensione. Questo sanguinamento inizia di solito il secondo o il terzo giorno dopo l'ultima compressa e potrebbe non essere terminato prima che venga iniziata la confezione blister successiva.

Come iniziare l'assunzione di EDESIA

Nessun uso di un precedente di un contraccettivo ormonale durante l'ultimo mese

Le compresse devono essere iniziate al giorno 1 del ciclo naturale della donna (cioè il primo giorno in cui la donna ha il sanguinamento mestruale). È accettabile iniziare le compresse nei giorni 2-5, ma durante il primo ciclo di trattamento si raccomanda l'uso concomitante di una contraccezione non ormonale (ad es. preservativo o spermicida) per i primi 7 giorni.

Passaggio da un'altra pillola orale combinata

La paziente deve iniziare con EDESIA il giorno successivo all'intervallo abituale senza pillola o all'ultima pillola di placebo del COC precedente.

Passaggio da un metodo contraccettivo a base di solo progestinico (mini-pillola, iniezione, impianto, sistema intrauterino)

La paziente può passare dalla pillola contenente solo progestinico in qualsiasi momento (da un impianto o sistema intrauterino nel giorno in cui l'impianto o il sistema intrauterino contenente progestinico viene rimosso, da un'iniezione quando deve essere somministrata l'iniezione successiva). In tutti questi casi si dovrà consigliare alla paziente di utilizzare anche un metodo di barriera per i primi 7 giorni di assunzione delle pillole.

Dopo un aborto nel primo trimestre

La paziente può iniziare l'assunzione delle compresse immediatamente. In questo caso non è necessario prendere altre precauzioni contraccettive.

Dopo un parto od un aborto nel secondo trimestre

Per le pazienti in allattamento, vedere paragrafo 4.6.

La paziente deve essere avvisata di iniziare nei giorni 21°-28° dopo il parto nelle donne che non allattano o dopo l'aborto avvenuto nel secondo trimestre. Deve essere anche avvisata di usare un metodo di contraccezione concomitante durante i primi 7 giorni di assunzione della compressa. Comunque, se avesse già avuto rapporti sessuali, dovrà essere esclusa una gravidanza prima che inizi le compresse oppure deve attendere il suo primo ciclo mestruale.

Dimenticanza delle compresse

L'effetto contraccettivo può essere ridotto se si dimentica di assumere le compresse, in particolare se le compresse dimenticate prolungano l'intervallo senza compresse.

Se la paziente ha dimenticato di prendere una compressa per meno di 12 ore la paziente deve prendere la compressa non appena se ne ricorda e le compresse rimanenti devono essere prese alla solita ora.

Se il ritardo supera le 12 ore la protezione contraccettiva può essere ridotta.

La paziente deve assumere l'ultima compressa dimenticata non appena se ne ricorda, anche se ciò significa che deve assumere 2 compresse contemporaneamente. Poi continua ad assumere le compresse alla solita ora, Deve usare contemporaneamente un metodo barriera per i successivi 7 giorni.

Se nella confezione in uso sono rimasti meno di 7 giorni la paziente deve continuare ad assumere le pillole nella confezione fino a che la confezione non è vuota, senza intervallo senza compresse. Questo impedirà di prolungare l'intervallo senza compresse, che aumenta il rischio di ovulazione prematura. Al termine della seconda confezione blister il sanguinamento da sospensione è improbabile, tuttavia la paziente potrà manifestare spotting o sanguinamento da sospensione nei giorni in cui assume le compresse.

Se non si verifica sanguinamento dopo aver terminato la seconda confezione, deve essere esclusa la possibilità di una gravidanza prima che la paziente continui con le compresse della confezione successiva.

Consigli in caso di vomito/diarrea

Se il vomito si manifesta entro 3-4 ore dopo aver assunto una compressa, l'assorbimento può non essere completo. In questo caso devono essere seguite le avvertenze relative alle compresse dimenticate descritte al paragrafo "Dimenticanza delle compresse". Dovrà prendere la/le compressa/e extra da un'altra confezione.

In caso di sintomi gastrointestinali gravi o di lunga durata, si deve consigliare alla paziente di utilizzare un altro metodo contraccettivo e/o di contattare il medico.

Come ritardare o spostare il sanguinamento da sospensione

Per ritardare un sanguinamento da sospensione la paziente dovrà continuare la confezione blister successiva di EDESIA senza l'intervallo senza compresse. La durata può essere prolungata a piacere fino al termine della seconda confezione blister. Durante questo periodo, la paziente potrà accusare sanguinamento da sospensione o la comparsa di macchie di sangue (spotting). La regolare assunzione di EDESIA viene ripresa dopo il consueto intervallo di 7 giorni senza compresse.

Per spostare le mestruazioni ad un altro giorno della settimana diverso da quello a cui la paziente è abituata secondo il suo attuale schema, le si può consigliare di accorciare l'intervallo senza compresse di quanti giorni desidera. Più breve sarà l'intervallo, più alta la probabilità che essa non abbia la mestruazione e che invece accusi sanguinamento da sospensione e la comparsa di macchie di sangue (spotting) durante la confezione successiva (proprio come quando si ritarda una mestruazione).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'effetto dei COC è stata stabilita in donne in età fertile. Non ci sono indicazioni rilevanti per l'uso di EDESIA prima del ciclo mestruale.

Pazienti anziane

I COC non sono indicati nelle donne in post-menopausa.

4.3 Controindicazioni

I contraccettivi orali combinati (COC) non devono essere usati in presenza di una qualsiasi delle condizioni sotto elencate. In caso di comparsa di una qualsiasi di queste condizioni per la prima volta durante l'uso di COC, il medicinale deve essere immediatamente sospeso:

- Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- Presenza o rischio di tromboembolia venosa (TEV)
 - Tromboembolia venosa - TEV in corso (con assunzione di anticoagulanti) o pregressa (ad es. trombosi venosa profonda [TVP] o embolia polmonare [EP])
 - Predisposizione ereditaria o acquisita nota alla tromboembolia venosa, come resistenza alla proteina C attivata (incluso fattore V di Leiden), carenza di antitrombina III, carenza di proteina C, carenza di proteina S
 - Intervento chirurgico maggiore con immobilizzazione prolungata (vedere paragrafo 4.4)
 - Rischio elevato di tromboembolia venosa dovuto alla presenza di più fattori di rischio (vedere paragrafo 4.4)
- Presenza o rischio di tromboembolia arteriosa (TEA)
 - Tromboembolia arteriosa - tromboembolia arteriosa in corso o pregressa (ad es. infarto miocardico) o condizioni prodromiche (ad es. angina pectoris)
 - Malattia cerebrovascolare - ictus in corso o pregresso o condizioni prodromiche (ad es. attacco ischemico transitorio (transient ischaemic attack, TIA))
 - Predisposizione ereditaria o acquisita nota alla tromboembolia arteriosa, come iperomocisteinemia e anticorpi antifosfolipidi (anticorpi anticardioliipina, 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
- Pancreatite presente o pregressa se associata ad ipertrigliceridemia grave
- Gravi disturbi epatici presenti o pregressi, fino a che i test di funzionalità epatica non sono tornati nella norma
- Patologie maligne influenzate dagli steroidi sessuali note o sospette, ad es. delle mammelle o degli organi genitali

- Tumori epatici maligni presenti o pregressi
- Sanguinamento vaginale senza diagnosi

EDESIA è controindicato per l'uso concomitante con medicinali contenenti ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Esami/visite mediche

Prima di iniziare o riprendere l'uso di EDESIA si deve raccogliere una 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 contro-indicazioni (vedere paragrafo 4.3) e dalle avvertenze (vedere paragrafo 4.4). È importante attirare l'attenzione della donna sulle informazioni relative alla tromboosi venosa o arteriosa, incluso il rischio associato a EDESIA rispetto ad altri COC, i sintomi di TEV e TEA, i fattori di rischio noti e cosa fare in caso di sospetta tromboosi.

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

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

Avvertenze

Nel caso in cui fosse presente una delle condizioni o dei fattori di rischio menzionati sotto, l'idoneità di EDESIA 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 essere avvisata di rivolgersi al proprio medico per stabilire se l'uso di EDESIA deve 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. Il rischio associato agli altri prodotti come EDESIA può essere anche doppio. La decisione di usare un prodotto diverso da quelli con 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 EDESIA, il modo in cui i suoi attuali fattori di rischio influenzano tale rischio e il fatto che il rischio che sviluppi una TEV è massimo nel primo anno di utilizzo. Vi sono anche alcune evidenze che il rischio aumenti quando l'assunzione di un COC viene ripresa dopo una pausa di 4 o più settimane.**

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

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

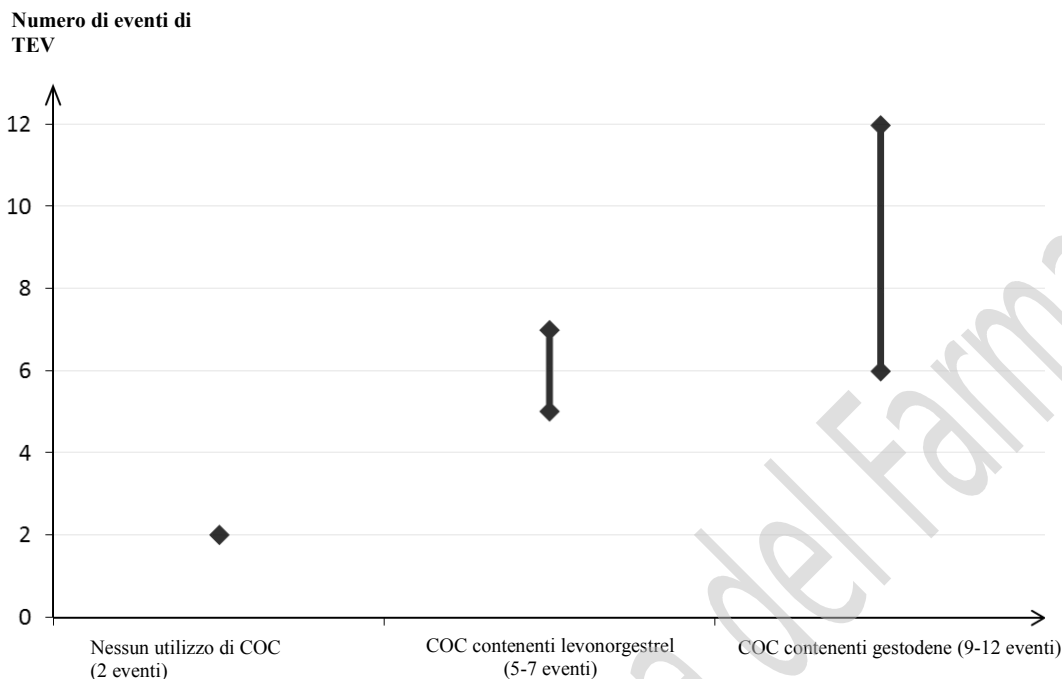
In entrambi i casi, il numero di TEV all'anno è inferiore al numero previsto in gravidanza o nel periodo post-parto.

¹Queste incidenze sono state stimate dalla totalità dei dati di studi epidemiologici, usando i rischi relativi dei diversi prodotti rispetto ai CHC 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 CHC contenenti levonorgestrel rispetto al non uso

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

Numero di eventi di TEV per 10.000 donne in un anno



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

EDESIA 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,	In queste situazioni è consigliabile interrompere l'uso della pillola (in caso di interventi elettivi almeno quattro

<p>interventi chirurgici di qualsiasi tipo a gambe e pelvi, interventi neurochirurgici o trauma maggiore</p> <p>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</p>	<p>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.</p> <p>Se EDESIA non è stato interrotto prima, deve essere preso in considerazione un trattamento antitrombotico.</p>
<p>Anamnesi familiare positiva (tromboembolia venosa in un fratello o un genitore, specialmente in età relativamente giovane, cioè prima dei 50 anni).</p>	<p>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.</p>
<p>Altre condizioni mediche associate a TEV</p>	<p>Cancro, lupus eritematoso sistemico, sindrome emolitica uremica, malattie intestinali infiammatorie croniche (malattia di Crohn o colite ulcerosa) e anemia falciforme.</p>
<p>Età avanzata</p>	<p>In particolare al di sopra dei 35 anni</p>

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 accidente cerebrovascolare nelle donne che utilizzano COC aumenta in presenza di fattori di rischio (vedere la tabella). EDESIA 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.
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 accidente cerebrovascolare possono includere:

- intorpidimento o debolezza improvvisa del viso, di un braccio o di una gamba, soprattutto su un lato del corpo;
- improvvisa difficoltà a camminare, capogiri, perdita dell'equilibrio o della coordinazione;
- improvvisa confusione, difficoltà di elocuzione o di comprensione;
- improvvisa difficoltà a vedere con uno o con entrambi gli occhi;
- improvvisa emicrania, grave o prolungata, senza causa nota;
- perdita di coscienza 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.

I fattori biochimici che indicano predisposizione ereditaria o acquisita per la trombosi venosa o arteriosa includono resistenza alla proteina C attivata (APC), iperomocisteinemia, carenza di antitrombina III, carenza di proteina C, carenza di proteina S, anticorpi antifosfolipidi (anticorpi anticardiolipina, lupus anticoagulante).

Nel soppesare vantaggi e svantaggi il medico deve tenere in considerazione che il trattamento adeguato di una data condizione può ridurre il rischio associato alla trombosi e che il rischio di sviluppare trombosi durante la gravidanza è più elevato rispetto a COC a basse dosi (<50 microgrammi di etinilestradiolo).

- Tumori
- **Cancro della cervice**

Il più importante fattore di rischio per il cancro della cervice è l'infezione persistente da HPV. Alcuni studi epidemiologici hanno indicato che l'uso a lungo termine di COC può contribuire ulteriormente ad aumentare questo rischio ma continua la controversia in merito a quanto questo dato sia attribuibile agli effetti confondenti, ad es. screening cervicale e comportamento sessuale incluso l'uso di contraccettivi barriera.

Cancro della mammella

Una meta-analisi tratta da 54 studi epidemiologici ha evidenziato che esiste un lieve incremento del rischio relativo (RR = 1,24) di subire una diagnosi di carcinoma mammario in donne utilizzatrici di contraccettivi orali combinati (COC). L'aumento del rischio scompare gradualmente durante il corso dei 10 anni successivi alla sospensione del COC. Dato che il carcinoma mammario è un evento raro tra le donne al di sotto dei 40 anni, il sovra-numero delle diagnosi di carcinoma mammario nelle utilizzatrici di COC attuali ed in tempi recenti, è piccolo in relazione al rischio globale di sviluppare un carcinoma della mammella in tutta la loro vita. L'andamento di aumento del rischio che è stato osservato può dipendere da una diagnosi effettuata più precocemente nelle utilizzatrici di COC, dagli effetti biologici dei COC o da una combinazione dei due fattori. È più probabile che i carcinomi mammari addizionali diagnosticati nelle donne che utilizzano COC o nelle donne che hanno usato COC negli ultimi 10 anni siano localizzati alla mammella rispetto alle donne che non hanno mai usato COC.

Con l'uso di COC a dosaggio più alto (50 µg etinilestradiolo) il rischio di cancro dell'endometrio e dell'ovaio è ridotto. Se ciò avvenga anche per i COC a dosaggio più basso è un dato che attende ancora conferma.

Neoplasia epatica/malattia epatica

In rari casi sono stati segnalati tumori epatici benigni, in casi ancora più rari, maligni. In casi isolati, questi tumori hanno prodotto emorragia intra-addominale potenzialmente fatale. Se si manifestano forte malessere nei quadranti superiori dell'addome, ingrossamento del fegato o segni di emorragia intra-addominale nella diagnosi differenziale di donne che assumono COC deve essere inclusa la possibilità di un tumore al fegato.

Disturbi acuti o cronici della funzione epatica possono richiedere l'interruzione dell'uso del COC fino a che i marcatori della funzione epatica non tornano alla normalità.

Emicrania/cefalea

Le donne con l'emicrania (in particolare emicrania con aura) che usano COC possono presentare un aumentato rischio di avere un ictus.

Sistema immunitario

Angioedema

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

Altre patologie

Donne affette da ipertrigliceridemia o per le quali questa risulti nell'anamnesi familiare, possono correre un rischio aumentato di pancreatite nell'utilizzare i COC.

Benché in molte donne che assumono i COC siano stati segnalati lievi incrementi dei valori pressori, aumenti clinicamente importanti dei valori pressori sono rari. Se durante l'uso di COC si manifesta ipertensione clinica persistente, l'assunzione deve essere interrotta e l'ipertensione deve essere trattata. L'uso del COC può essere ripreso, se appropriato, quando vengono raggiunti valori pressori normali tramite la terapia anti-ipertensiva.

È stato riferito che le seguenti patologie possono verificarsi o peggiorare sia durante la gravidanza che durante l'uso del COC, ma le prove di una relazione non sono conclusive: ittero e/o prurito in relazione a colestasi; sviluppo di calcoli biliari; porfiria; lupus eritematoso sistemico; sindrome uremico emolitica; corea di Sydenham; herpes gravidico; perdita dell'udito dovuta a otosclerosi.

I disturbi acuti o cronici della funzionalità epatica possono richiedere la sospensione dell'uso del COC finché gli indici della funzionalità epatica non ritornano entro i valori normali di riferimento. La ricomparsa di ittero colestatico che è dapprima avvenuto nel corso di una gravidanza o con l'uso precedente di ormoni sessuali richiede la sospensione del COC.

Vi sono segnalazioni di danno epatico con l'uso di COC. L'identificazione precoce del farmaco correlato al danno epatico può ridurre la gravità della tossicità epatica all'interruzione del farmaco. Se viene diagnosticato danno epatico, la paziente deve interrompere l'assunzione dei contraccettivi orali, ricorrere ad una contraccezione non ormonale e contattare il medico.

Sebbene i COC possano avere un effetto sulla resistenza periferica all'insulina e sulla tolleranza al glucosio, non vi è evidenza della necessità di modificare il regime terapeutico nelle pazienti diabetiche che fanno uso di un COC a basse dosi (contenente < 50 microgrammi di etinilestradiolo). Tuttavia, le donne diabetiche devono essere monitorate attentamente, particolarmente nelle prime fasi dell'uso di un COC.

Morbo di Crohn e colite ulcerosa sono stati associati all'uso di contraccettivi orali combinati.

Può verificarsi cloasma, in particolare nelle donne con anamnesi di cloasma gravidico. Le donne con una tendenza al cloasma devono evitare l'esposizione alla luce del sole o ai raggi ultravioletti mentre fanno uso di COC.

Le preparazioni a base di erbe contenenti l'Erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*) non devono essere usate durante l'assunzione di EDESIA a causa del rischio di ridotte concentrazioni plasmatiche e ridotti effetti clinici di EDESIA (vedere paragrafo 4.5).

Riduzione dell'efficacia

L'efficacia dei contraccettivi orali può essere ridotta in caso di dimenticanza delle compresse o di malattia gastrointestinale (vedere paragrafo 4.2) oppure uso concomitante di un altro medicinale (vedere paragrafo 4.5).

Riduzione del controllo del ciclo

Con tutti i contraccettivi orali combinati, si possono verificare sanguinamenti irregolari (comparsa di macchie di sangue o perdite ematiche intermestruali), specie durante i primi mesi. Quindi, la valutazione di sanguinamenti irregolari deve essere considerata dopo un periodo di adattamento di circa tre cicli.

Se il sanguinamento irregolare si verifica dopo cicli precedenti regolari, allora bisogna prendere in considerazione cause non ormonali e sono indicate indagini diagnostiche per escludere un tumore maligno oppure una gravidanza. Tra di esse vi può essere anche il raschiamento. Se vengono escluse cause non ormonali può essere considerata la raccomandazione di COC con dosaggio ormonale più elevato.

In alcune donne il sanguinamento da sospensione non avviene durante l'intervallo senza compressa. Se le compresse sono state assunte secondo le istruzioni descritte nella sezione 4.2, è improbabile che la donna sia gravida. Tuttavia, se le compresse non sono state assunte secondo le istruzioni prima del primo sanguinamento da sospensione assente oppure se quest'ultimo non si è verificato per due volte di seguito, bisogna escludere una gravidanza prima di continuare l'uso del COC.

Aumento delle ALT

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

Questo medicinale contiene 37,15 mg di lattosio monoidrato per compressa. Le pazienti affette da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

Questo medicinale contiene 19,66 mg di saccarosio per compressa. Le pazienti affette da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, da malassorbimento di glucosio-galattosio o da insufficienza di sucralisomaltasi, non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Nota: devono essere consultate le informazioni sulla prescrizione di medicinali concomitanti per identificare le potenziali interazioni.

Interazioni farmacodinamiche

L'uso concomitante con i 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 EDESIA devono passare ad un metodo alternativo di contraccezione (ad es. la contraccezione a base di solo progestinico o metodi non ormonali) prima di iniziare la terapia con questo regime di associazione. EDESIA può essere ripreso 2 settimane dopo aver terminato il trattamento con questo regime di associazione.

Interazioni farmacocinetiche

Effetti di altri medicinali su EDESIA

Possono verificarsi interazioni con medicinali che inducono gli enzimi microsomiali, che possono dar luogo ad un aumento della clearance degli ormoni sessuali e che possono portare a sanguinamento da interruzione e/o fallimento della contraccezione.

Gestione

Si può osservare induzione enzimatica già dopo pochi giorni di trattamento. L'induzione enzimatica massima si osserva generalmente entro poche settimane. Dopo l'interruzione della terapia l'induzione enzimatica può proseguire per circa 4 settimane.

Trattamento a breve termine

Le pazienti in trattamento con farmaci che causano induzione enzimatica devono usare temporaneamente un metodo barriera o un altro metodo di contraccezione in aggiunta al COC. Il metodo barriera deve essere usato per tutta la durata della terapia farmacologica e per 28 giorni dopo la sua interruzione. Se la terapia farmacologica prosegue oltre il termine delle compresse nella confezione del COC, la confezione successiva di COC deve essere iniziata subito dopo la precedente senza il consueto intervallo senza compresse.

Trattamento a lungo termine

Nelle pazienti in trattamento a breve termine con sostanze attive che causano induzione enzimatica, si raccomanda un altro metodo di contraccezione non ormonale affidabile.

In letteratura sono state segnalate le seguenti interazioni.

Sostanze che aumentano la clearance dei COC (ridotta efficacia dei COC a causa di induzione enzimatica), ad es. barbiturici, bosentan, carbamazepina, fenitoina, primidone, rifampicina, e i medicinali per l'HIV ritonavir, nevirapina ed efavirenz e possibilmente anche felbamato, griseofulvina, oxcarbazepina, topiramato, e i prodotti che contengono il rimedio erboristico Erba di San Giovanni (*hypericum perforatum*).

Sostanze con effetti variabili sulla clearance dei COC

In caso di somministrazione concomitante con i COC, molte associazioni di inibitori della proteasi dell'HIV e di inibitori non nucleosidici della transcriptasi inversa, incluse le associazioni con inibitori dell'HCV, possono aumentare o ridurre le concentrazioni plasmatiche di estrogeni e progestinici. L'effetto netto di queste alterazioni può in alcuni casi essere clinicamente rilevante.

Pertanto, devono essere consultate le informazioni sulla prescrizione di medicinali per l'HIV/HCV assunti in concomitanza per identificare le potenziali interazioni e qualsiasi raccomandazione correlata. In caso di qualsiasi dubbio, le pazienti in terapia con inibitori della proteasi e inibitori non nucleosidici della transcriptasi inversa devono usare un metodo contraccettivo aggiuntivo di barriera.

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

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

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

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

Effetti di EDESIA su altri medicinali

I COC possono influenzare il metabolismo di altri principi attivi. Di conseguenza, le concentrazioni plasmatiche e tissutali possono sia aumentare (ad es. ciclosporina) che ridursi (ad es. lamotrigina).

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

Esami di laboratorio

L'uso di contraccettivi steroidei può influenzare i risultati di alcuni esami di laboratorio, inclusi i parametri biochimici di fegato, tiroide, surrene e funzione renale; i livelli plasmatici di proteine (di trasporto), ad es. la globulina legante i corticosteroidi, e frazioni di lipidi/lipoproteine, parametri del metabolismo dei carboidrati e i parametri della coagulazione e della fibrinolisi. Tali alterazioni restano generalmente nell'ambito dell'intervallo normale degli esami di laboratorio.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

EDESIA non è indicato durante la gravidanza.

Se si verifica una gravidanza durante l'uso di EDESIA, il trattamento deve essere sospeso immediatamente. Non vi sono evidenze conclusive che l'estrogeno e il progestinico abbiano effetti avversi sul feto se il concepimento avviene inavvertitamente durante l'uso di COC.

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

Allattamento

Il medicinale non deve essere usato.

L'allattamento può essere influenzato dai COC, dato che possono ridurre la quantità del latte materno ed alterarne la composizione.

Pertanto, l'uso dei contraccettivi orali non può essere generalmente raccomandato finché la madre che allatta non ha completamente svezzato il bambino. Piccole quantità di steroidi contraccettivi e/o dei loro metaboliti possono essere escreti nel latte, ma non vi sono evidenze che ciò abbia effetti avversi sulla salute del bambino.

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

Edesia non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Descrizione di alcune reazioni avverse

Nelle donne che usano COC è stato osservato un aumentato rischio di eventi trombotici e tromboembolici arteriosi e venosi, incluso infarto miocardico, ictus, attacchi ischemici transitori, trombosi venosa ed embolia polmonare, che vengono discussi in maniera dettagliata al paragrafo 4.4.

I seguenti eventi avversi sono stati segnalati in donne che usano COC, vedere paragrafi 4.3 e 4.4:

- tumori epatici benigni (ad es. iperplasia nodulare focale, adenoma epatico)
- neoplasia intraepiteliale cervicale e cancro della cervice
- cancro della mammella.

All'inizio del periodo di trattamento una vasta porzione (10-13%) di donne può aspettarsi eventi avversi quali cefalea, dolorabilità mammaria, malessere e macchie di sangue. Questi eventi avversi sono solitamente temporanei e scompaiono dopo 2-4 mesi.

I seguenti eventi avversi sono stati segnalati dalle utilizzatrici di COC ma il collegamento con l'uso di COC non è stato né confermato né escluso:

Infezioni e infestazioni Non comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Vaginite, inclusa candidiasi
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi) Molto raro ($< 1/10.000$, inclusi i casi isolati)	Carcinomi epatocellulari
Patologie del sistema emolinfopoietico Molto raro ($< 1/10.000$, inclusi i casi isolati)	

	Esacerbazione di vene varicose
Disturbi del sistema immunitario Raro ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$) Raro – molto raro ($< 1/1.000$)	Reazioni anafilattiche/anafilattoidi inclusi casi molto rari di orticaria, angioedema e gravi reazioni con sintomi circolatori e respiratori Malattia generalizzata del sistema immunitario, ipersensibilità. Esacerbazione di lupus eritematoso sistemico
Disturbi del metabolismo e della nutrizione Non comune ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$) Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) Molto comune ($< 1/10.000$, inclusi i casi isolati)	Ritenzione di liquidi. Alterazioni dell'appetito (aumentato o ridotto) Ridotta tolleranza al glucosio Esacerbazione di porfiria
Disturbi psichiatrici Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$) Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) Raro – molto raro ($< 1/1.000$)	Depressione/ sbalzi d'umore Riduzione della libido Aumento della libido
Patologie del sistema nervoso Molto comune ($\geq 1/10$) Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$) Molto raro ($< 1/10.000$, inclusi i casi isolati)	Cefalea Emicrania Nervosismo, capogiro Esacerbazione di corea
Patologie dell'occhio Raro – molto raro ($< 1/1.000$) Molto raro ($< 1/10.000$, inclusi i casi isolati)	Irritazione oculare quando si indossano le lenti a contatto Neurite ottica, trombosi vascolare retinica
Patologie dell'orecchio e del labirinto Raro – molto raro ($< 1/1.000$)	Malattia generale dell'orecchio e del labirinto
Patologie vascolari Non comune ($> 1/1.000$, $< 1/100$) Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1,000$)	Ipertensione Tromboembolia venosa o arteriosa
Patologie gastrointestinali Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$) Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Nausea, dolore addominale Vomito, diarrea

Raro – molto raro (<1/1.000)	Altre malattie del tratto gastrointestinale
Molto raro (<1/10.000, inclusi i casi isolati)	Pancreatite, colite ischemica Disturbo infiammatorio dell'intestino (morbo di Crohn, colite ulcerosa)
Patologie epatobiliari Raro ($\geq 1/10.000$, <1/1.000)	Ittero
Molto raro (<1/10.000, inclusi i casi isolati)	Malattia della cistifellea compresi calcoli
Non nota	Danno epatico (come epatite, funzione epatica anormale)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Comune ($\geq 1/100$, <1/10)	Acne
Non comune ($\geq 1/1.000$, <1/100)	Rash, orticaria, cloasma (melasma) che possono essere permanenti, irsutismo, alopecia
Raro – molto raro (<1/1.000)	Varie malattie della pelle (come eritema multiforme, eritema nodoso)
Patologie renali e urinarie Molto raro (<1/10.000, inclusi i casi isolati)	Sindrome uremica emolitica
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	
Molto comune ($\geq 1/10$)	Macchie di sangue/sanguinamento da rottura. Dolorabilità, dolore, secrezione e gonfiore della mammella.
Comune ($\geq 1/100$, <1/10)	Dismenorrea, alterazioni della secrezione vaginale, amenorrea
Esami diagnostici Comune ($\geq 1/100$, <1/10)	Aumento di peso
Non comune ($\geq 1/1.000$, <1/100)	Alterazioni nei valori plasmatici dei lipidi inclusa ipertrigliceridemia
Raro ($\geq 1/10.000$, <1/1.000)	Riduzione dei livelli plasmatici di folato
Raro – molto raro (<1/1.000)	Riduzione di peso

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

Tromboembolia venosa, ad es. trombosi venosa profonda delle gambe e delle pelvi e embolia polmonare
Disturbi tromboembolici arteriosi

Cancro della cervice
Tumori epatici
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo: cloasma, eritema nodoso.

La frequenza della diagnosi di carcinoma della mammella è lievemente aumentata tra le donne che fanno uso di COC. Dato che il carcinoma della mammella è raro al di sotto dei 40 anni di età, il numero in eccesso è piccolo rispetto al rischio globale di carcinoma della mammella. La relazione causale con i COC non è nota. Per ulteriori 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

Non sono stati segnalati effetti gravi o dannosi in seguito a sovradosaggio.

Sintomi:

Nausea, vomito, e nelle ragazze giovani, lieve sanguinamento vaginale.

Trattamento:

Non c'è antidoto, e il trattamento deve essere sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Contraccettivi ormonali sistemici, estrogeni e progestinici, associazioni fisse, codice ATC: G03AA10

I contraccettivi orali combinati agiscono tramite la soppressione delle gonadotropine. Benché il meccanismo primario di azione sia l'inibizione dell'ovulazione, altri meccanismi sostengono l'effetto contraccettivo, tra cui alterazioni del muco cervicale (che aumenta la difficoltà di ingresso dello sperma nell'utero) e dell'endometrio (che riduce la probabilità di impianto).

Oltre alla prevenzione della gravidanza le pillole contraccettive hanno numerose caratteristiche positive.

Effetti sulla mestruazione:

- I cicli mestruali diventano più regolari.
- Riduzione della perdita di sangue e riduzione dell'insorgenza di anemia in conseguenza della carenza di ferro.
- Riduzione dell'insorgenza di dismenorrea.

Effetti correlati all'inibizione dell'ovulazione:

- Riduzione dell'insorgenza di cisti ovariche funzionali
- Riduzione dell'insorgenza di gravidanze ectopiche.

Altri effetti

- Riduzione dell'insorgenza di fibroadenomi e di patologie fibrocistiche nelle mammelle.
- Riduzione dell'insorgenza di malattie infiammatorie pelviche.

- Riduzione dell'insorgenza di cancro dell'endometrio.
- Miglioramento dell'acne.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Gestodene

Assorbimento

Gestodene somministrato per via orale viene rapidamente e completamente assorbito. La concentrazione sierica di picco di circa 2-4 ng/ml viene raggiunta circa un'ora dopo singola dose. La biodisponibilità è di circa 99%.

Distribuzione

Gestodene si lega all'albumina sierica e alle globuline leganti gli ormoni sessuali (SHBG). Solo l'1-2% della concentrazione sierica totale della sostanza si trova in forma di steroide libero, il 50-75% si lega in maniera specifica alle SHBG. L'aumento indotto dall'etinilestradiolo nelle SHBG influenza la quantità di gestodene che si lega alle proteine sieriche, che causa un aumento della frazione legata alle SHBG e una riduzione della frazione legata all'albumina. Il volume apparente di distribuzione di gestodene è di 0,7-1,4 l/kg.

Biotrasformazione

Gestodene è completamente metabolizzato tramite la nota via di metabolizzazione degli steroidi. La velocità di clearance metabolica media dal siero è 0,8-1,0 ml/min/kg.

Eliminazione

I livelli sierici di gestodene si abbassano in due fasi. La fase finale della farmacocinetica è caratterizzata da un'emivita di 12-20 ore. Vengono escreti solo i metaboliti di gestodene, con una proporzione tra urina e bile di 6:4. L'emivita per l'escrezione dei metaboliti è di circa 1 giorno.

Stato stazionario

La farmacocinetica di gestodene è influenzata dai livelli della SHBG, che aumentano di circa 3 volte con la somministrazione concomitante di etinilestradiolo. Dopo assunzione giornaliera i livelli sierici aumentano fino a circa 3-4 volte e raggiungono il livello di stato stazionario entro la seconda metà del ciclo di trattamento.

Etinilestradiolo

Assorbimento

Etinilestradiolo somministrato per via orale viene rapidamente e completamente assorbito. La concentrazione sierica di picco di circa 30-80 pg/ml viene raggiunta entro 1-2 ore. La biodisponibilità assoluta in seguito a coniugazione pre-sistemica e metabolismo di primo passaggio è di circa 60%.

Distribuzione

Etinilestradiolo si lega in maniera forte ma non specifica all'albumina sierica (circa 98,5%) e porta ad aumenti nelle concentrazioni sieriche di SHBG. È stato mostrato un volume apparente di distribuzione di 5-18 l/kg.

Biotrasformazione

Etinilestradiolo viene metabolizzato principalmente tramite idrossilazione aromatica, ma viene prodotto un gran numero di metaboliti idrossilati e metilati, presenti come metaboliti liberi e come glucurono-coniugati e solfato-coniugati. La velocità di clearance metabolica è intorno a 5-13 ml/min/kg.

Eliminazione

I livelli sierici di etinilestradiolo si abbassano in due fasi, la fase finale della farmacocinetica è caratterizzata da un'emivita di 16-24 ore. Vengono escreti solo metaboliti; ciò avviene con una proporzione tra urina e bile di 2:3. L'emivita per l'escrezione dei metaboliti è di circa 1 giorno.

Stato stazionario

La condizione di stato stazionario viene raggiunta entro 3-4 giorni durante i quali il livello sierico per la sostanza è il 20% più elevato rispetto a dopo dose singola.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Nel corso di studi di tolleranza sistemica con dose ripetuta non sono stati osservati effetti; ciò può indicare un rischio inatteso per l'uomo.

Studi di tossicità a dosi ripetute a lungo termine non hanno indicato alcun potenziale oncogenico con l'uso terapeutico del farmaco nell'uomo. Tuttavia, si deve ricordare che gli steroidi sessuali possono promuovere la crescita di alcuni tessuti e tumori ormone-dipendenti.

Studi di embriotossicità e potenziale teratogeno di etinilestradiolo e la valutazione degli effetti dell'associazione sulla fertilità degli animali, sullo sviluppo fetale, sull'allattamento e sulla riproduzione della prole non hanno indicato alcun rischio di eventi avversi nell'uomo alla dose raccomandata del medicinale. Un uso non intenzionale del farmaco dopo il concepimento necessita un'immediata interruzione del trattamento.

Studi *in vivo* e *in vitro* eseguiti con etinilestradiolo e gestodene non hanno mostrato alcuna indicazione di potenziale mutageno.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

Sodio calcio edetato

Magnesio stearato

Silice colloidale anidra

Povidone K-30

Amido di mais

Lattosio monoidrato

Rivestimento:

Giallo chinolina (E104)

Povidone K-90

Titanio diossido (E171)

Macrogol 6000

Talco

Calcio carbonato (E170)

Saccarosio

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 25°C. Conservare nella confezione originale per proteggere dalla luce e dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Edesia 75 microgrammi/30 microgrammi compresse rivestite è confezionato in blister in PVC/PVDC-Al.

Dimensione delle confezioni:

1×21 compresse rivestite

3×21 compresse rivestite

6×21 compresse rivestite

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 e 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.

1103 Budapest, Gyömrői út 19-21

Ungheria

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

75 MICROGRAMMI/30 MICROGRAMMI COMPRESSE RIVESTITE 1X21 COMPRESSE IN BLISTER
AIC n. 041861042

75 MICROGRAMMI/30 MICROGRAMMI COMPRESSE RIVESTITE 3X21 COMPRESSE IN BLISTER
AIC n. 041861055

75 MICROGRAMMI/30 MICROGRAMMI COMPRESSE RIVESTITE 6X21 COMPRESSE IN BLISTER
AIC n. 041861067

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Novembre 2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

EDESIA 75 microgrammi/20 microgrammi compresse rivestite

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita contiene 75 microgrammi di gestodene e 20 microgrammi di etinilestradiolo.

Eccipienti con effetti noti:

Una compressa rivestita contiene 37,165 mg di lattosio monoidrato e 19,66 mg di saccarosio.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite.

Compressa gialla chiara, rotonda, biconvessa, rivestita, con diametro da 5,1 a 6,1 mm senza incisioni.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Contracezione.

La decisione di prescrivere EDESIA 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 EDESIA e quello associato ad altri COC (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Non iniziare o proseguire l'assunzione di EDESIA in caso di gravidanza nota o sospetta.

Posologia

Come prendere EDESIA

Per le pazienti che usano la confezione con 21 compresse attive:

Le compresse 1-21 contengono il principio attivo (compresse attive).

Le compresse devono essere assunte nell'ordine illustrato sulla confezione blister, tutti i giorni all'incirca alla stessa ora. Si deve prendere una compressa attiva quotidianamente per 21 giorni consecutivi seguita da un intervallo di 7 giorni senza compresse. Ogni successiva confezione blister verrà iniziata dopo un intervallo senza compresse di 7 giorni durante il quale si verifica un sanguinamento da sospensione. Questo sanguinamento inizia di solito il secondo o terzo giorno dopo l'ultima compressa e può non essere terminato prima che venga iniziata la confezione blister successiva.

Come iniziare l'assunzione di EDESIA

Nessun uso di un precedente di un contraccettivo ormonale durante l'ultimo mese

Le compresse devono essere iniziate al giorno 1 del ciclo naturale della donna (cioè il primo giorno in cui la donna ha il sanguinamento mestruale). È accettabile iniziare le compresse nei giorni 2-5, ma durante il primo ciclo di trattamento si raccomanda l'uso concomitante di una contraccezione non ormonale (ad es. preservativo o spermicida) per i primi 7 giorni.

Passaggio da un'altra pillola orale combinata

La paziente deve iniziare con EDESIA il giorno successivo all'intervallo consueto senza pillola o con pillola placebo del suo precedente COC.

Passaggio da un metodo contraccettivo a base di solo progestinico (mini-pillola, iniezione, impianto, sistema intrauterino)

La paziente può passare dalla pillola contenente solo progestinico in qualsiasi momento (da un impianto o sistema intrauterino nel giorno in cui l'impianto o il sistema intrauterino contenente progestinico viene rimosso, da un'iniezione quando deve essere somministrata l'iniezione successiva). In tutti questi casi si dovrà consigliare alla paziente di utilizzare anche un metodo di barriera per i primi 7 giorni di assunzione delle pillole.

Dopo un aborto nel primo trimestre

La paziente può iniziare l'assunzione delle compresse immediatamente. In questo caso non è necessario prendere altre precauzioni contraccettive.

Dopo un parto od un aborto nel secondo trimestre

Per le pazienti in allattamento, vedere paragrafo 4.6.

La paziente deve essere avvisata di iniziare nei giorni 21-28° dopo il parto nelle donne che non allattano o dopo l'aborto nel secondo trimestre. Deve essere anche avvisata di usare un metodo di contraccezione concomitante durante i primi 7 giorni di assunzione della compressa. Comunque, se avesse già avuto rapporti sessuali, deve essere esclusa una gravidanza prima che inizi le compresse, oppure deve attendere il primo ciclo mestruale.

Dimenticanza delle compresse

L'effetto contraccettivo può essere ridotto se si dimentica di assumere le compresse, in particolare se le compresse dimenticate prolungano l'intervallo senza compresse.

Se la paziente ha dimenticato di prendere una compressa per meno di 12 ore la paziente deve prendere la compressa non appena se ne ricorda e le compresse rimanenti devono essere prese alla solita ora.

Se il ritardo supera le 12 ore la protezione contraccettiva può essere ridotta.

La paziente deve assumere l'ultima compressa dimenticata non appena se ne ricorda, anche se ciò significa che deve assumere 2 compresse contemporaneamente. Poi continua ad assumere le compresse alla solita ora, Deve usare contemporaneamente un metodo barriera per i successivi 7 giorni.

Se nella confezione in uso sono rimasti meno di 7 giorni la paziente deve continuare ad assumere le pillole nella confezione fino a che la confezione non è vuota, senza intervallo senza compresse. Questo impedirà di prolungare l'intervallo senza compresse, che aumenta il rischio di ovulazione prematura. Al termine della seconda confezione blister il sanguinamento da sospensione è improbabile, tuttavia la paziente potrà manifestare spotting o sanguinamento da sospensione nei giorni in cui assume le compresse.

Se non si verifica sanguinamento dopo aver terminato la seconda confezione, deve essere esclusa la possibilità di una gravidanza prima che la paziente continui con le compresse della confezione successiva.

Consigli in caso di vomito/diarrea

Se il vomito si manifesta entro 3-4 ore dopo aver assunto una compressa, l'assorbimento può non essere completo. In questo caso devono essere seguite le avvertenze relative alle compresse dimenticate descritte al

paragrafo “Dimenticanza delle compresse”. La paziente dovrà prendere la/le compressa/e extra da un'altra confezione.

In caso di sintomi gastrointestinali gravi o di lunga durata, si deve consigliare alla paziente di utilizzare un altro metodo contraccettivo e/o di contattare il medico.

Come ritardare o spostare il sanguinamento da sospensione

Per ritardare un sanguinamento da sospensione la paziente dovrà continuare la confezione blister successiva di EDESIA senza l'intervallo senza compresse. La durata può essere prolungata a piacere fino al termine della seconda confezione blister. Durante questo periodo, la paziente potrà accusare sanguinamento da sospensione o la comparsa di macchie di sangue (spotting). La regolare assunzione di EDESIA viene ripresa dopo il consueto intervallo di 7 giorni senza compresse.

Per spostare le mestruazioni ad un altro giorno della settimana diverso da quello a cui la paziente è abituata secondo il suo attuale schema, le si può consigliare di accorciare l'intervallo senza compresse di quanti giorni desidera. Più breve sarà l'intervallo, più alta la probabilità che essa non abbia la mestruazione e che invece accusi sanguinamento da sospensione e la comparsa di macchie di sangue (spotting) durante la confezione successiva (proprio come quando si ritarda una mestruazione).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'effetto dei COC è stata stabilita in donne in età fertile. Non ci sono indicazioni rilevanti per l'uso di EDESIA prima del ciclo mestruale.

Pazienti anziane

I COC non sono indicati nelle donne in post-menopausa.

4.3 Controindicazioni

I contraccettivi orali combinati (COC) non devono essere usati in presenza di una qualsiasi delle condizioni sotto elencate. In caso di comparsa di una qualsiasi di queste condizioni per la prima volta durante l'uso di COC, il medicinale deve essere immediatamente sospeso:

- Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- Presenza o rischio di tromboembolia venosa (TEV)
 - Tromboembolia venosa - TEV in corso (con assunzione di anticoagulanti) o pregressa (ad es. trombosi venosa profonda [TVP] o embolia polmonare [EP])
 - Predisposizione ereditaria o acquisita nota alla tromboembolia venosa, come resistenza alla proteina C attivata (incluso fattore V di Leiden), carenza di antitrombina III, carenza di proteina C, carenza di proteina S
 - Intervento chirurgico maggiore con immobilizzazione prolungata (vedere paragrafo 4.4)
 - Rischio elevato di tromboembolia venosa dovuto alla presenza di più fattori di rischio (vedere paragrafo 4.4)
- Presenza o rischio di tromboembolia arteriosa (TEA)
 - Tromboembolia arteriosa - tromboembolia arteriosa in corso o pregressa (ad es. infarto miocardico) o condizioni prodromiche (ad es. angina pectoris)
 - Malattia cerebrovascolare - ictus in corso o pregresso o condizioni prodromiche (ad es. attacco ischemico transitorio (*transient ischaemic attack*, TIA))
 - Predisposizione ereditaria o acquisita nota alla tromboembolia arteriosa, come iperomocisteminemia e anticorpi antifosfolipidi (anticorpi anticardioplipina, 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
- Pancreatite presente o pregressa se associata ad ipertrigliceridemia grave

- Gravi disturbi epatici presenti o pregressi, fino a che i test di funzionalità epatica non sono tornati nella norma
- Patologie maligne influenzate dagli steroidi sessuali note o sospette, ad es. delle mammelle o degli organi genitali
- Tumori epatici maligni presenti o pregressi
- Sanguinamento vaginale senza diagnosi

EDESIA è controindicato per l'uso concomitante con medicinali contenenti ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Esami/visite mediche

Prima di iniziare o riprendere l'uso di EDESIA si deve raccogliere una 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 contro-indicazioni (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 EDESIA 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 seguirne i consigli. La frequenza e il tipo di esami devono basarsi sulle linee guida stabilite e adattarsi alla singola donna.

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

Avvertenze

Nel caso in cui fosse presente una delle condizioni o uno dei fattori di rischio menzionati sotto, l'idoneità di EDESIA 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 essere avvisata di rivolgersi al proprio medico per stabilire se l'uso di EDESIA deve 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. Il rischio associato agli altri prodotti come EDESIA può essere anche doppio. La decisione di usare un prodotto diverso da quelli con 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 EDESIA, 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).

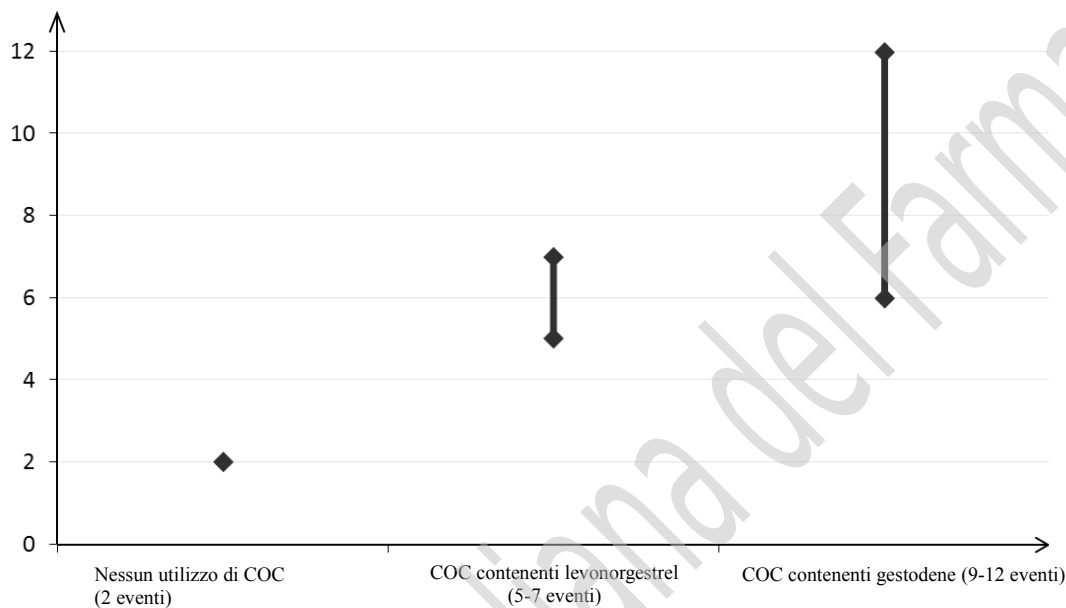
Si stima³ che su 10.000 donne che usano un COC contenente gestodene, tra 9 e 12 svilupperanno una TEV in un anno; questo dato si confronta con circa 6⁴ donne che usano un COC contenente levonorgestrel.

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

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, cerebrali 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).

EDESIA 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).

³ Queste incidenze sono state stimate dalla totalità dei dati di studi epidemiologici, usando i rischi relativi dei diversi prodotti rispetto ai CHC contenenti levonorgestrel

⁴ Valore mediano dell'intervallo 5-7 per 10.000 donne/anno, basato su un rischio relativo di circa 2,3-3,6 dei CHC contenenti levonorgestrel rispetto al non uso

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 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 EDESIA 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 accidente cerebrovascolare nelle donne che utilizzano COC aumenta in presenza di fattori di rischio (vedere la tabella). EDESIA 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 accidente cerebrovascolare possono includere:

- intorpidimento o debolezza improvvisa del viso, di un braccio o di una gamba, soprattutto su un lato del corpo;
- improvvisa difficoltà a camminare, capogiri, perdita dell'equilibrio o della coordinazione;
- improvvisa confusione, difficoltà di elocuzione o di comprensione;
- improvvisa difficoltà a vedere con uno o con entrambi gli occhi;
- improvvisa emicrania, grave o prolungata, senza causa nota;
- perdita di coscienza 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.

I fattori biochimici che indicano predisposizione ereditaria o acquisita per la trombosi venosa o arteriosa includono resistenza alla proteina C attivata (APC), iperomocisteinemia, carenza di antitrombina III, carenza di proteina C, carenza di proteina S, anticorpi antifosfolipidi (anticorpi anticardiolipina, lupus anticoagulante).

Nel soppesare vantaggi e svantaggi il medico deve tenere in considerazione che il trattamento adeguato di una data condizione può ridurre il rischio associato alla trombosi e che il rischio di sviluppare trombosi durante la gravidanza è più elevato rispetto a COC a basse dosi (<50 microgrammi di etinilestradiolo).

- Tumori

Cancro della cervice

Il più importante fattore di rischio per il cancro della cervice è l'infezione persistente da HPV. Alcuni studi epidemiologici hanno indicato che l'uso a lungo termine di COC può contribuire ulteriormente ad aumentare questo rischio ma continua la controversia in merito a quanto questo dato sia attribuibile agli effetti confondenti, ad es. screening cervicale e comportamento sessuale incluso l'uso di contraccettivi barriera.

Cancro della mammella

Una meta-analisi tratta da 54 studi epidemiologici ha evidenziato che esiste un lieve incremento del rischio relativo (RR = 1,24) di subire una diagnosi di carcinoma mammario in donne utilizzatrici di contraccettivi orali combinati (COC). L'aumento del rischio scompare gradualmente durante il corso dei 10 anni successivi alla sospensione del COC. Dato che il carcinoma mammario è un evento raro tra le donne al di sotto dei 40 anni, il sovra-numero delle diagnosi di carcinoma mammario nelle utilizzatrici di COC attuali ed in tempi recenti, è piccolo in relazione al rischio globale di sviluppare un carcinoma della mammella in tutta la loro vita. L'andamento di aumento del rischio che è stato osservato può dipendere da una diagnosi effettuata più precocemente nelle utilizzatrici di COC, dagli effetti biologici dei COC o da una combinazione dei due fattori. È più probabile che i carcinomi mammari addizionali diagnosticati nelle donne che utilizzano COC o nelle donne che hanno usato COC negli ultimi 10 anni siano localizzati alla mammella rispetto alle donne che non hanno mai usato COC.

Con l'uso dei COC a dosaggio più alto (50 µg di etinilestradiolo) il rischio di carcinomi endometriali ed ovarici si riduce. Se ciò avvenga anche per i contraccettivi orali a dosaggio più basso è un dato che attende ancora conferma.

Neoplasia epatica/malattia epatica

In rari casi sono stati segnalati tumori epatici benigni, in casi ancora più rari, maligni. In casi isolati, questi tumori hanno prodotto emorragia intra-addominale potenzialmente fatale. Se si manifestano forte malessere nei quadranti superiori dell'addome, ingrossamento del fegato o segni di emorragia intra-addominale nella diagnosi differenziale di donne che assumono COC deve essere inclusa la possibilità di un tumore al fegato.

Disturbi acuti o cronici della funzione epatica possono richiedere l'interruzione dell'uso del COC fino a che i marcatori della funzione epatica non tornano alla normalità.

Emicrania/cefalea

Le donne con l'emicrania (in particolare emicrania con aura) che usano COC possono presentare un aumentato rischio di avere un ictus.

Sistema immunitario

Angioedema

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

- Altre patologie

Donne affette da ipertrigliceridemia o per le quali questa risulti nell'anamnesi familiare, possono correre un rischio aumentato di pancreatite nell'utilizzare i COC.

Benché in molte donne che assumono i COC siano stati segnalati lievi incrementi dei valori pressori, aumenti clinicamente importanti dei valori pressori sono rari. Se durante l'uso di COC si manifesta ipertensione clinica persistente, l'assunzione deve essere interrotta e l'ipertensione deve essere trattata. L'uso di COC può essere ripreso, se appropriato, quando vengono raggiunti valori pressori normali tramite la terapia anti-ipertensiva.

È stato riferito che le seguenti patologie possono verificarsi o peggiorare sia durante la gravidanza che durante l'uso del COC, ma le prove di una relazione non sono conclusive: ittero e/o prurito in relazione a colestasi; sviluppo di calcoli biliari; porfiria; lupus eritematoso sistemico; sindrome uremico emolitica; corea di Sydenham; herpes gravidico; perdita dell'udito dovuta a otosclerosi.

I disturbi acuti o cronici della funzionalità epatica possono richiedere la sospensione dell'uso del COC finché gli indici della funzionalità epatica non ritornano entro i valori normali di riferimento. La ricomparsa di ittero colestatico che è dapprima avvenuto nel corso di una gravidanza o con l'uso precedente di ormoni sessuali richiede la sospensione del COC.

Vi sono segnalazioni di danno epatico con l'uso di COC. L'identificazione precoce del farmaco correlato al danno epatico può ridurre la gravità della tossicità epatica all'interruzione del farmaco. Se viene diagnosticato danno epatico, la paziente deve interrompere l'assunzione dei contraccettivi orali, ricorrere ad una contraccezione non ormonale e contattare il medico.

Sebbene i COC possano avere un effetto sulla resistenza periferica all'insulina e sulla tolleranza al glucosio, non vi è evidenza della necessità di modificare il regime terapeutico nelle pazienti diabetiche che fanno uso di un COC a basse dosi (contenente < 50 microgrammi di etinilestradiolo). Tuttavia, le donne diabetiche devono essere monitorate attentamente, particolarmente nelle prime fasi dell'uso di un COC.

Morbo di Crohn e colite ulcerosa sono stati associati all'uso di contraccettivi orali combinati.

Può verificarsi cloasma, in particolare nelle donne con anamnesi di cloasma gravidico. Le donne con una tendenza al cloasma devono evitare l'esposizione alla luce del sole o ai raggi ultravioletti mentre fanno uso di COC.

Le preparazioni a base di erbe contenenti l'Erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*) non deve essere usato durante l'assunzione di EDESIA a causa del rischio di ridotte concentrazioni plasmatiche e ridotti effetti clinici di EDESIA (vedere paragrafo 4.5).

Riduzione dell'efficacia

L'efficacia dei contraccettivi orali può essere ridotta in caso di dimenticanza delle compresse o di malattia gastrointestinale (vedere paragrafo 4.2) oppure uso concomitante di un altro medicinale (vedere paragrafo 4.5).

Riduzione del controllo del ciclo

Con tutti i contraccettivi orali combinati, si possono verificare sanguinamenti irregolari (comparsa di macchie di sangue o perdite ematiche intermestruali), specie durante i primi mesi. Quindi, la valutazione di sanguinamenti irregolari deve essere considerata dopo un periodo di adattamento di circa tre cicli.

Se il sanguinamento irregolare si verifica dopo cicli precedenti regolari, allora bisogna prendere in considerazione cause non ormonali e sono indicate indagini diagnostiche per escludere un tumore maligno oppure una gravidanza. Tra di esse vi può essere anche il raschiamento. Se vengono escluse cause non ormonali può essere considerata la raccomandazione di COC con dosaggio ormonale più elevato.

In alcune donne il sanguinamento da sospensione non avviene durante l'intervallo senza compressa. Se le compresse sono state assunte secondo le istruzioni descritte nella sezione 4.2, è improbabile che la donna sia gravida. Tuttavia, se le compresse non sono state assunte secondo le istruzioni prima del primo sanguinamento da sospensione assente oppure se quest'ultimo non si è verificato per due volte di seguito, bisogna escludere una gravidanza prima di continuare l'uso del COC.

Aumento delle ALT

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

Questo medicinale contiene 37,165 mg di lattosio monoidrato per compressa. Le pazienti affette da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

Questo medicinale contiene 19,66 mg di saccarosio per compressa. Le pazienti affette da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, da malassorbimento di glucosio-galattosio o da insufficienza di sucralisomaltasi, non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Nota: devono essere consultate le informazioni sulla prescrizione di medicinali concomitanti per identificare le potenziali interazioni.

Interazioni farmacodinamiche

L'uso concomitante con i 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 EDESIA devono passare ad un metodo alternativo di contraccezione (ad es. la contraccezione a base di solo progestinico o metodi non ormonali) prima di iniziare la terapia con questo regime di associazione. EDESIA può essere ripreso 2 settimane dopo aver terminato il trattamento con questo regime di associazione.

Interazioni farmacocinetiche

Effetti di altri medicinali su EDESIA

Possono verificarsi interazioni con medicinali che inducono gli enzimi microsomiali, che possono dar luogo ad un aumento della clearance degli ormoni sessuali e che possono portare a sanguinamento da sospensione e/o fallimento della contraccezione.

Gestione

Si può osservare induzione enzimatica già dopo pochi giorni di trattamento. L'induzione enzimatica massima si osserva generalmente entro poche settimane. Dopo l'interruzione della terapia l'induzione enzimatica può proseguire per circa 4 settimane.

Trattamento a breve termine

Le pazienti in trattamento con farmaci che causano induzione enzimatica devono usare temporaneamente un metodo barriera o un altro metodo di contraccezione in aggiunta al COC: Il metodo barriera deve essere usato per tutta la durata della terapia farmacologica e per 28 giorni dopo la sua interruzione. Se la terapia farmacologica prosegue oltre il termine delle compresse nella confezione del COC, la confezione successiva deve essere iniziata subito dopo la precedente senza il consueto intervallo senza compresse.

Trattamento a lungo termine

Nelle pazienti in trattamento a lungo termine con sostanze attive che causano induzione enzimatica, si raccomanda un altro metodo di contraccezione non ormonale affidabile.

In letteratura sono state segnalate le seguenti interazioni.

Sostanze che aumentano la clearance dei COC (ridotta efficacia dei COC a causa di induzione enzimatica), ad es. barbiturici, bosentan, carbamazepina, fenitoina, primidone, rifampicina, e i medicinali per l'HIV ritonavir, nevirapina ed efavirenz e possibilmente anche felbamato, griseofulvina, oxcarbazepina, topiramato, e i prodotti che contengono il rimedio erboristico Erba di San Giovanni (*hypericum perforatum*).

Sostanze con effetti variabili sulla clearance dei COC

In caso di somministrazione concomitante con i COC, molte associazioni di inibitori della proteasi dell'HIV e di inibitori non nucleosidici della transcriptasi inversa, incluse le associazioni con inibitori dell'HCV, possono aumentare o ridurre le concentrazioni plasmatiche di estrogeni e progestinici. L'effetto netto di queste alterazioni può in alcuni casi essere clinicamente rilevante.

Pertanto, devono essere consultate le informazioni sulla prescrizione di medicinali per l'HIV/HCV in concomitanza per identificare le potenziali interazioni e qualsiasi raccomandazione correlata. In caso di qualsiasi dubbio, le pazienti in terapia con inibitori della proteasi e inibitori non nucleosidici della transcriptasi inversa devono usare un metodo contraccettivo aggiuntivo di barriera.

Sostanze che riducono la clearance dei COC (inibitori enzimatici)

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

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

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, se assunte in concomitanza con un contraccettivo ormonale combinato contenente 0,035 mg di etinilestradiolo.

Effetti di EDESIA su altri medicinali

I COC possono influenzare il metabolismo di altri principi attivi. Di conseguenza, le concentrazioni plasmatiche e tissutali possono sia aumentare (ad es. ciclosporina) che ridursi (ad es. lamotrigina).

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

Esami di laboratorio

L'uso di contraccettivi steroidei può influenzare i risultati di alcuni esami di laboratorio, inclusi i parametri biochimici di fegato, tiroide, surrene e funzione renale; i livelli plasmatici di proteine (di trasporto), ad es. globulina legante i corticosteroidi, e frazioni di lipidi/lipoproteine, i parametri del metabolismo dei carboidrati e i parametri della coagulazione della fibrinolisi. Tali alterazioni restano generalmente nell'ambito dell'intervallo normale degli esami di laboratorio.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

EDESIA non è indicato durante la gravidanza.

Se si verifica una gravidanza durante l'uso di EDESIA, il trattamento deve essere sospeso immediatamente.

Non vi sono evidenze conclusive che l'estrogeno e il progestinico abbiano effetti avversi sul feto se il concepimento avviene inavvertitamente durante l'uso di COC.

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

Allattamento

Il medicinale non deve essere usato.

L'allattamento può essere influenzato dai COC, dato che possono ridurre la quantità del latte materno ed alterarne la composizione.

Pertanto, l'uso dei contraccettivi orali non può essere generalmente raccomandato finché la madre che allatta non ha completamente svezzato il bambino. Piccole quantità di steroidi contraccettivi e/o dei loro metaboliti possono essere escreti nel latte, ma non vi sono evidenze che ciò abbia effetti avversi sulla salute del bambino.

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

EDESIA non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.9 Effetti indesiderati

Descrizione di alcune reazioni avverse

Nelle donne che usano COC è stato osservato un aumentato rischio di eventi trombotici e tromboembolici arteriosi e venosi, incluso infarto miocardico, ictus, attacchi ischemici transitori, trombosi venosa ed embolia polmonare, che vengono discussi in maniera dettagliata al paragrafo 4.4.

I seguenti eventi avversi sono stati segnalati in donne che usano COC, vedere paragrafi 4.3 e 4.4:

- tumori epatici benigni (ad es. iperplasia nodulare focale, adenoma epatico)
- neoplasia intraepiteliale cervicale e cancro della cervice
- cancro della mammella.

All'inizio del periodo di trattamento una vasta porzione (10-13%) di donne può aspettarsi eventi avversi quali cefalea, dolorabilità mammaria, malessere e macchie di sangue. Questi eventi avversi sono solitamente temporanei e scompaiono dopo 2-4 mesi.

I seguenti eventi avversi sono stati segnalati dalle utilizzatrici di COC ma il collegamento con l'uso di COC non è stato né confermato né escluso:

<p>Infezioni e infestazioni Non comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)</p>	Vaginite, inclusa candidiasi
<p>Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi) Molto raro ($< 1/10.000$, inclusi i casi isolati)</p>	Carcinomi epatocellulari
<p>Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi) Molto raro ($< 1/10.000$, inclusi i casi isolati)</p>	Esacerbazione di vene varicose
<p>Disturbi del sistema immunitario Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)</p> <p>Raro – molto raro ($< 1/1.000$)</p>	<p>Reazioni anafilattiche/anafilattoidi inclusi casi molto rari di orticaria, angioedema e gravi reazioni con sintomi circolatori e respiratori</p> <p>Malattia generalizzata del sistema immunitario, ipersensibilità. Esacerbazione di lupus eritematoso sistemico</p>
<p>Disturbi del metabolismo e della nutrizione Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)</p> <p>Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)</p> <p>Molto raro ($< 1/10.000$, inclusi i casi isolati)</p>	<p>Ritenzione di liquidi. Alterazioni dell'appetito (aumentato o ridotto)</p> <p>Ridotta tolleranza al glucosio</p> <p>Esacerbazione di porfiria</p>
<p>Disturbi psichiatrici Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)</p> <p>Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)</p> <p>Raro – molto raro ($< 1/1.000$)</p>	<p>Depressione/ sbalzi d'umore</p> <p>Riduzione della Libido</p> <p>Aumento della Libido</p>
<p>Patologie del sistema nervoso Molto comune ($\geq 1/10$)</p> <p>Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)</p> <p>Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)</p> <p>Molto raro ($< 1/10.000$, inclusi i casi isolati)</p>	<p>Cefalea</p> <p>Emicrania</p> <p>Nervosismo, cefalea</p> <p>Esacerbazione di corea</p>
<p>Patologie dell'occhio Raro – molto raro ($< 1/1.000$)</p> <p>Molto raro ($< 1/10.000$, inclusi i casi isolati)</p>	<p>Irritazione oculare quando si indossano le lenti a contatto</p> <p>Neurite ottica, trombosi vascolare retinica</p>

Patologie dell'orecchio e del labirinto Raro – molto raro (<1/1.000)	Malattia generale dell'orecchio e del labirinto
Patologie vascolari Non comune (>1/1.000, <1/100) Raro (\geq 1/10.000, <1/1,000)	Ipertensione Tromboembolia venosa o arteriosa
Patologie gastrointestinali Comune (\geq 1/100, <1/10) Non comune (\geq 1/1.000, <1/100) Raro – molto raro (<1/1.000) Molto raro (<1/10.000, inclusi i casi isolati)	Nausea, dolore addominale Vomito, diarrea Altre malattie del tratto gastrointestinale Pancreatite, colite ischemica Disturbo infiammatorio dell'intestino (morbo di Crohn, colite ulcerosa)
Patologie epatobiliari Raro (\geq 1/10.000, <1/1.000) Molto raro (<1/10.000, inclusi i casi isolati) Non nota	Ittero Malattia della cistifellea compresi calcoli Danno epatico (come epatite, funzione epatica anormale)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo Comune (\geq 1/100, <1/10) Non comune (\geq 1/1.000, <1/100) Raro – molto raro (<1/1.000)	Acne Rash, orticaria, cloasma (melasma) che possono essere permanenti, irsutismo, alopecia Varie malattie della pelle (come eritema multiforme, eritema nodoso)
Patologie renali e urinarie Molto raro (<1/10.000, inclusi i casi isolati)	Sindrome uremica emolitica
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella Molto comune (\geq 1/10) Comune (\geq 1/100, <1/10)	Macchie di sangue/sanguinamento da rottura. Dolorabilità, dolore, secrezione e gonfiore della mammella. Dismenorrea, alterazioni della secrezione vaginale, amenorrea
Esami diagnostici	

Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Aumento di peso
Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Alterazioni nei valori plasmatici dei lipidi inclusa ipertrigliceridemia
Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	Riduzione dei livelli plasmatici di folato
Raro – molto raro ($< 1/1.000$)	Riduzione di peso

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

Tromboembolia venosa, ad es. trombosi venosa profonda delle gambe e delle pelvi ed embolia polmonare
 Disturbi tromboembolici arteriosi
 Cancro della cervice
 Tumori epatici
 Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo: cloasma; eritema nodoso.

La frequenza della diagnosi di carcinoma della mammella è lievemente aumentata tra le donne che fanno uso di COC. Dato che il carcinoma della mammella è raro al di sotto dei 40 anni di età, il numero in eccesso è piccolo rispetto al rischio globale di carcinoma della mammella. La relazione causale con i COC non è nota. Per ulteriori 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

Non sono stati segnalati effetti gravi o dannosi in seguito a sovradosaggio.

Sintomi:

Nausea, vomito, e nelle ragazze giovani, lieve sanguinamento vaginale.

Trattamento:

Non c'è antidoto, e il trattamento deve essere sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Contraccettivi ormonali sistemici, estrogeni e progestinici, associazioni fisse, codice ATC: G03AA10

I contraccettivi orali combinati agiscono tramite la soppressione delle gonadotropine. Benché il meccanismo primario di azione sia l'inibizione dell'ovulazione, altri meccanismi sostengono l'effetto contraccettivo, tra

cui alterazioni del muco cervicale (che aumenta la difficoltà di ingresso dello sperma nell'utero) e dell'endometrio (che riduce la probabilità di impianto).

Oltre alla prevenzione della gravidanza le pillole contraccettive hanno numerose caratteristiche positive.

Effetti sulla mestruazione:

- I cicli mestruali diventano più regolari.
- Riduzione della perdita di sangue e riduzione dell'insorgenza di anemia in conseguenza della carenza di ferro.
- Riduzione dell'insorgenza di dismenorrea.

Effetti correlati all'inibizione dell'ovulazione:

- Riduzione dell'insorgenza di cisti ovariche funzionali.
- Riduzione dell'insorgenza di gravidanze ectopiche.

Altri effetti:

- Riduzione dell'insorgenza di fibroadenomi e di patologie fibrocistiche nelle mammelle.
- Riduzione dell'insorgenza di malattie infiammatorie pelviche.
- Riduzione dell'insorgenza di cancro dell'endometrio.
- Miglioramento dell'acne.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Gestodene

Assorbimento

Gestodene somministrato per via orale viene rapidamente e completamente assorbito. La concentrazione sierica di picco di circa 2-4 ng/ml viene raggiunta circa un'ora dopo singola dose. La biodisponibilità è di circa 99%.

Distribuzione

Gestodene si lega all'albumina sierica e alle globuline leganti gli ormoni sessuali (SHBG). Solo l'1-2% della concentrazione sierica totale della sostanza si trova in forma di steroide libero, il 50-75% si lega in maniera specifica alle SHBG. L'aumento indotto dall'etinilestradiolo nelle SHBG influenza la quantità di gestodene che si lega alle proteine sieriche, che causa un aumento della frazione legata alle SHBG e una riduzione della frazione legata all'albumina. Il volume apparente di distribuzione di gestodene è di 0,7-1,4 l/kg.

Biotrasformazione

Gestodene è completamente metabolizzato tramite la nota via di metabolizzazione degli steroidi.

La velocità di clearance metabolica media dal siero è 0,8-1,0 ml/min/kg.

Eliminazione

I livelli sierici di gestodene si abbassano in due fasi. La fase finale della farmacocinetica è caratterizzata da un'emivita di 12-20 ore. Vengono escreti solo i metaboliti di gestodene, con una proporzione tra urina e bile di 6:4. L'emivita per l'escrezione dei metaboliti è di circa 1 giorno.

Stato stazionario

La farmacocinetica di gestodene è influenzata dai livelli della SHBG, che aumentano di circa 3 volte con la somministrazione concomitante di etinilestradiolo. Dopo assunzione giornaliera i livelli sierici aumentano fino a circa 3-4 volte e raggiungono il livello di stato stazionario entro la seconda metà del ciclo di trattamento.

Etinilestradiolo

Assorbimento

Etinilestradiolo somministrato per via orale viene rapidamente e completamente assorbito. La concentrazione sierica di picco di circa 30-80 pg/ml viene raggiunta entro 1-2 ore. La biodisponibilità assoluta in seguito a coniugazione pre-sistemica e metabolismo di primo passaggio è di circa 60%.

Distribuzione

Etinilestradiolo si lega in maniera forte ma non specifica all'albumina sierica (circa 98,5%) e porta ad aumenti nelle concentrazioni sieriche di SHBG. È stato mostrato un volume apparente di distribuzione di 5-18 l/kg.

Biotrasformazione

Etinilestradiolo viene metabolizzato principalmente tramite idrossilazione aromatica, ma viene prodotto un gran numero di metaboliti idrossilati e metilati, presenti come metaboliti liberi e come glucurono-coniugati e solfato-coniugati. La velocità di clearance metabolica è intorno a 5-13 ml/min/kg.

Eliminazione

I livelli sierici di etinilestradiolo si abbassano in due fasi, la fase finale della farmacocinetica è caratterizzata da un'emivita di 16-24 ore. Vengono escreti solo metaboliti; ciò avviene con una proporzione tra urina e bile di 2:3. L'emivita per l'escrezione dei metaboliti è di circa 1 giorno.

Stato stazionario

La condizione di stato stazionario viene raggiunta entro 3-4 giorni durante i quali il livello sierico per la sostanza è il 20% più elevato rispetto a dopo dose singola.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Nel corso di studi di tolleranza sistemica con dose ripetuta non sono stati osservati effetti; ciò può indicare un rischio inatteso per l'uomo.

Studi di tossicità a dosi ripetute a lungo termine non hanno indicato alcun potenziale oncogenico con l'uso terapeutico del farmaco nell'uomo. Tuttavia, si deve ricordare che gli steroidi sessuali possono promuovere la crescita di alcuni tessuti e tumori ormone-dipendenti.

Studi di embriotossicità e potenziale teratogeno di etinilestradiolo e la valutazione degli effetti dell'associazione sulla fertilità degli animali, sullo sviluppo fetale, sull'allattamento e sulla riproduzione della prole non hanno indicato alcun rischio di eventi avversi nell'uomo alla dose raccomandata del medicinale. Un uso non intenzionale del farmaco dopo il concepimento necessita un'immediata interruzione del trattamento.

Studi *in vivo* e *in vitro* eseguiti con etinilestradiolo e gestodene non hanno mostrato alcuna indicazione di potenziale mutageno.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

Sodio calcio edetato
Magnesio stearato
Silice colloidale anidra
Povidone K-30
Amido di mais
Lattosio monoidrato

Rivestimento:

Giallo chinolina (E104)
Povidone K-90
Titanio diossido (E171)
Macrogol 6000
Talco
Calcio carbonato (E170)
Saccarosio

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 25°C. Conservare nella confezione originale per proteggere dalla luce e dall'umidità.

6.6 Natura e contenuto del contenitore

EDESIA 75 microgrammi/20 microgrammi compresse rivestite è confezionato in blister in PVC/PVDC-Al.

Dimensione delle confezioni:

1×21 compresse rivestite

3×21 compresse rivestite

6×21 compresse rivestite

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 e 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.
1103 Budapest, Gyömrői út 19-21
Ungheria

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

75 MICROGRAMMI/20 MICROGRAMMI COMPRESSE RIVESTITE 1X21 COMPRESSE IN BLISTER

AIC n. 041861016

75 MICROGRAMMI/20 MICROGRAMMI COMPRESSE RIVESTITE 3X21 COMPRESSE IN BLISTER

AIC n. 041861028

75 MICROGRAMMI/20 MICROGRAMMI COMPRESSE RIVESTITE 6X21 COMPRESSE IN BLISTER
AIC n. 041861030

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: Novembre 2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco