

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Jadiza 100 microgrammi /20 microgrammi compresse rivestite con film

2 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film di colore rosa contiene 100 microgrammi di levonorgestrel e 20 microgrammi di etinilestradiolo.

Eccipienti con effetti noti:

Ogni compressa rivestita con film contiene 66,9 mg di lattosio.

Jadiza contiene anche compresse rivestite con film di placebo di colore bianco.

Eccipienti con effetti noti:

Ogni compressa rivestita con film di placebo contiene 67,06 mg di lattosio.

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

3 FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Attiva:

Compressa rivestita con film di colore rosa, cilindrica, biconvessa, approssimativamente di 6 mm.

Placebo:

Compressa rivestita con film di colore bianca, cilindrica, biconvessa, approssimativamente di 6 mm.

4 INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Contraccezione orale.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Come prendere Jadiza

L'assunzione regolare giornaliera delle compresse per 28 giorni consecutivi è importante per preservare l'efficacia contraccettiva.

Le compresse devono essere assunte seguendo l'ordine indicato sulla confezione ogni giorno all'incirca alla stessa ora con un po' di liquido, secondo necessità.

Deve essere presa una compressa al giorno per 28 giorni consecutivi. Ogni confezione successiva deve essere iniziata il giorno dopo aver assunto l'ultima compressa della confezione precedente.

Durante l'assunzione delle compresse placebo si manifesta emorragia da interruzione. Tale sanguinamento in genere si presenta dopo 2-3 giorni dall'inizio dell'assunzione delle compresse di placebo e potrebbe non terminare prima dell'inizio della confezione successiva.

Come iniziare il trattamento con Jadiza

Nessun trattamento contraccettivo ormonale (nel mese precedente)

L'assunzione delle compresse deve iniziare il primo giorno del ciclo mestruale naturale (cioè il primo giorno del sanguinamento mestruale). È possibile iniziare anche tra il secondo e il quinto giorno del ciclo ma durante il primo ciclo si raccomanda di impiegare un ulteriore metodo di controllo delle nascite [come i preservativi o lo spermicida] durante i primi 7 giorni di assunzione.

Passaggio da un altro contraccettivo orale combinato (COC)

L'assunzione di Jadiza deve iniziare preferibilmente nel giorno successivo all'ultima compressa attiva del contraccettivo orale combinato precedente, ma non più tardi del giorno successivo all'intervallo abituale senza compresse o di assunzione di compresse contenenti placebo del contraccettivo orale combinato precedente.

Passaggio da un contraccettivo a base di solo progestinico (pillola progestinica, iniezione, impianto)

Il passaggio dalle pillole contenenti solo progestinico può avvenire in qualunque giorno e l'assunzione di Jadiza deve iniziare il giorno successivo. Jadiza deve essere iniziato nel giorno della rimozione di un impianto o, se si sta usando un'iniezione, nel giorno in cui si sarebbe praticata l'iniezione successiva. In tutte queste situazioni, si deve consigliare alla donna di ricorrere ad un ulteriore metodo contraccettivo di supporto nei primi 7 giorni di assunzione delle compresse.

Dopo un aborto al primo trimestre

La donna può iniziare l'assunzione delle compresse immediatamente. In questo caso, non sono necessarie ulteriori misure contraccettive.

Dopo il parto o un aborto al secondo trimestre

Poiché il periodo immediatamente successivo al parto è associato ad un aumentato rischio di tromboembolismo, i contraccettivi orali devono essere iniziati non prima del 28° giorno dopo il parto o dopo un aborto al secondo trimestre di gravidanza.

Si consiglia un metodo contraccettivo di supporto addizionale nei primi 7 giorni di assunzione delle compresse. Tuttavia, se nel frattempo la donna ha già avuto rapporti sessuali, occorre escludere una gravidanza prima di iniziare l'assunzione del contraccettivo orale combinato o si deve attendere la comparsa della prima mestruazione (vedere paragrafo 4.4 e 4.6).

Compresse dimenticate

L'affidabilità contraccettiva può essere ridotta se vengono dimenticate le compresse attive e in particolare se le compresse dimenticate allungano l'intervallo senza compresse attive. Se si dimenticano le compresse attive nella prima settimana del ciclo e si sono avuti rapporti nella settimana precedente alla dimenticanza delle compresse, si deve considerare la possibilità di una gravidanza.

- A condizione che il ritardo nell'assunzione della compressa attiva è **inferiore alle 12 ore**, la donna deve assumerla appena se ne ricorda e le successive compresse devono essere assunte alla solita ora.
- Se il ritardo nell'assunzione della compressa attiva **supera le 12 ore**, la protezione contraccettiva può risultare ridotta.

L'utilizzatrice deve assumere la compressa dimenticata appena se ne ricorda, anche se questo significa prendere 2 compresse in un giorno. In seguito, deve continuare ad assumere le compresse all'ora consueta. Inoltre, si deve utilizzare un ulteriore metodo di supporto, come un preservativo, per i 7 giorni successivi. Se questi 7 giorni proseguono oltre l'ultima compressa attiva dell'attuale confezione, deve essere iniziata la confezione successiva il giorno dopo l'assunzione dell'ultima compressa attiva, ovvero gettando tutte le compresse non attive. Ciò previene una pausa prolungata nell'assunzione delle compresse che può aumentare il rischio di ovulazione. È improbabile che l'utilizzatrice presenti una emorragia da interruzione fino al termine della seconda confezione, tuttavia potrebbe manifestare spotting o metrorragia da interruzione durante l'assunzione delle compresse.

- Se l'utilizzatrice non presenta emorragia da interruzione al termine della seconda confezione, deve essere esclusa la possibilità di una gravidanza prima di riprendere l'assunzione delle compresse dalla successiva confezione.
- Gli errori nell'assunzione delle compresse non attive possono essere ignorati, a patto che la prima compressa attiva della confezione successiva venga assunta nel giorno corretto.

In caso di disturbi gastrointestinali

L'insorgenza di disturbi digestivi che intercorrono entro 4 ore dall'assunzione delle compresse, come vomito o diarrea grave, possono causare inefficacia transitoria del metodo riducendo l'assorbimento del COC ormonale e tali eventi devono essere gestiti come il caso in cui si è dimenticata l'assunzione della compressa per meno di 12 ore. La compressa extra deve essere presa da un'altra confezione. Se questi episodi ricorrono per diversi giorni, allora deve essere usato un metodo contraccettivo non ormonale di supporto (preservativo, spermicida) fino all'inizio della confezione successiva.

Come posticipare una mestruazione

Per ritardare il mestruo, la donna deve continuare con un'altra confezione di Jadiza senza alcun intervallo della compressa placebo. È possibile continuare a ritardare il ciclo come desiderato, fino al termine della seconda confezione. In questo periodo la donna può manifestare metrorragia o spotting.

La regolare assunzione di Jadiza viene poi ripresa dopo il consueto intervallo di 7 giorni della compressa non attiva.

Popolazione Pediatrica

La sicurezza e l'efficacia sono state valutate in soggetti di età pari o superiore a 18 anni.

Modo di somministrazione

Per uso orale.

4.3 Controindicazioni

I contraccettivi orali di tipo combinato non devono essere usati in donne con una delle seguenti condizioni elencate di seguito. Qualora durante l'impiego del contraccettivo orale combinato compaia per la prima volta una qualunque di queste condizioni, l'assunzione del medicinale deve essere immediatamente interrotta.

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

- Trombosi venosa in corso o pregressa (trombosi venosa profonda, embolia polmonare) o altre malattie, associate ad un aumento del rischio tromboembolico come valvulopatie trombogene e disturbi trombogenici del ritmo (in corso o pregressi)
- Trombosi arteriosa in corso o pregressa (per esempio infarto del miocardio) o condizioni prodromiche (per esempio angina pectoris o attacco ischemico transitorio).
- Presenza o anamnesi di prodromi di una trombosi (per esempio attacco ischemico transitorio, angina pectoris).
- Accidente cerebrovascolare presente o pregresso.
- La presenza di un grave o più fattori di rischio di trombosi venosa o arteriosa può costituire una controindicazione all'uso (vedere paragrafo 4.4).
- Carcinoma della mammella accertato o sospetto.
- Carcinoma dell'endometrio o altra neoplasia estrogeno-dipendente accertato o sospetto.
- Emorragia vaginale di natura non accertata.
- Malattia epatica grave, in corso o pregressa, fino a quando i valori della funzionalità epatica non sono tornati alla norma.
- Presenza o anamnesi di tumori epatici (benigni o maligni).
- Ipertensione non controllata
- Diabete mellito con interessamento vascolare.
- Anamnesi di emicrania con sintomi focali neurologici.
- Gravidanza accertata o sospetta.

L'uso concomitante di Jadiza con altri medicinali contenenti ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, dasabuvir, glecaprevir/pibrentasvir e sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir è controindicato (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Avvertenze

Qualora sia presente una delle/dei condizioni/fattori di rischio sottoelencati, i benefici dell'impiego del contraccettivo orale combinato devono essere valutati rispetto ai possibili rischi di ciascun caso individuale e discussi con la donna prima di decidere di iniziare il trattamento. In caso di peggioramento, esacerbazione o prima comparsa di una qualunque di queste condizioni o dei fattori di rischio, la donna deve contattare il proprio medico. Il medico deve decidere se l'assunzione del contraccettivo orale combinato deve essere interrotta.

Il fumo di sigaretta aumenta il rischio di gravi effetti collaterali cardiovascolari dovuti all'uso di contraccettivi orali.

Questo rischio aumenta con l'età e con entità del fumo di sigaretta ed è piuttosto rilevante nelle donne di età superiore ai 35 anni. A tutte le donne che fanno uso di contraccettivi orali dovrebbe essere fortemente consigliato di non fumare. Altri metodi contraccettivi dovrebbero essere considerati per le donne con più di 35 anni che fumano.

L'uso del contraccettivo orale combinato è associato ad un incremento di diverse gravi condizioni, inclusi infarto del miocardio, tromboembolismo, ictus, neoplasie epatiche e ipertensione. Il rischio di morbidità e mortalità aumenta significativamente in presenza di altri sottoelencati fattori di rischio, quali ipertensione, iperlipidemia, obesità ed in particolare diabete con coinvolgimento vascolare.

Disturbi circolatori

Studi epidemiologici hanno dimostrato che l'incidenza della tromboembolia venosa (TEV) nelle utilizzatrici di contraccettivi orali a basso contenuto di estrogeni (<50 microgrammi di etinilestradiolo) è da circa 20 a 40 casi per 100.000 donne l'anno ma questa stima del rischio varia in base al progestinico. Questo rispetto ai 5-10 casi per 100.000 donne l'anno nelle donne che non ne fanno uso. L'uso di un qualsiasi contraccettivo orale combinato comporta un aumento di rischio di tromboembolia venosa (TEV) rispetto al non uso.

L'eccessivo rischio di TEV è maggiore durante il primo anno in cui una donna inizia ad usare un contraccettivo orale combinato. Questo aumento di rischio è minore rispetto al rischio di TEV associato alla gravidanza, che è stimato in 60 casi per 100.000 gravidanze. La TEV risulta fatale nell'1-2% dei casi.

Il rischio assoluto complessivo (incidenza) di TEV per contraccettivi orali combinati contenenti levonorgestrel con 30 microgrammi di etinilestradiolo è di circa 20 casi per 100.000 donne per anni d'uso.

Studi epidemiologici hanno inoltre associato l'uso di contraccettivi orali combinati ad un aumento del rischio di infarto del miocardio, attacco ischemico transitorio e ictus. Un aumento da due a quattro volte del rischio relativo di complicazioni postoperatorie tromboemboliche è stato riportato con l'uso dei contraccettivi orali. Il rischio relativo di trombosi venosa nelle donne che hanno condizioni predisponenti è doppio rispetto alle donne senza tali condizioni mediche.

Molto raramente, nelle donne che assumono la pillola, è stata riportata trombosi a carico di altri distretti vascolari, per es. arterie e vene epatiche, mesenteriche, renali e retiniche. Non vi è consenso sul fatto che la comparsa di questi eventi sia associata all'impiego di contraccettivi ormonali.

Sintomi di trombosi venosa o arteriosa, eventi tromboembolici o incidenti cerebrovascolari possono comprendere:

- dolore inconsueto e/o gonfiore unilaterale ad una gamba
- dolore al petto forte improvviso, che si irradia o meno al braccio sinistro
- mancanza improvvisa di respiro
- comparsa improvvisa di tosse
- mal di testa inusuale, forte e prolungato
- improvvisa perdita parziale o completa della vista
- diplopia
- difficoltà di parola o afasia
- vertigini
- collasso con o senza crisi convulsiva focale
- debolezza o marcato intorpidimento che colpisca improvvisamente un lato o una parte del corpo
- disturbi motori
- addome "acuto".

Il rischio di complicazioni tromboemboliche venose nelle donne che fanno uso di un contraccettivo orale combinato aumenta con:

- aumento dell'età
- anamnesi familiare positiva (tromboembolia venosa anche in un fratello o genitore in età relativamente precoce). Se vi è il sospetto di una predisposizione ereditaria, si suggerisce di consultare lo specialista per un consiglio prima di decidere di usare qualunque contraccettivo orale combinato;
- immobilizzazione prolungata, interventi chirurgici importanti, qualunque operazione alle gambe o grave trauma. In queste circostanze è raccomandabile sospendere l'assunzione della pillola (in caso di chirurgia elettiva almeno quattro settimane prima dell'intervento) e riprenderla non prima che siano trascorse due settimane dalla rimobilizzazione completa. obesità (indice di massa corporea superiore a 30 kg/m²);
- non vi è consenso circa il possibile ruolo di vene varicose e tromboflebiti superficiali nello sviluppo o progressione di trombosi venose.

Il rischio di complicazioni tromboemboliche arteriose o di accidenti cerebrovascolari in donne che fanno uso di contraccettivo orale combinato aumenta con:

- aumento dell'età,
- abitudine al fumo (alle donne di età superiore ai 35 anni, che desiderano fare uso di un contraccettivo orale combinato, è fortemente consigliato di non fumare),
- dislipoproteinemia,
- ipertensione,
- emicrania,
- cardiopatia valvolare,
- fibrillazione atriale,
- obesità (indice di massa corporea superiore a 30 kg/m²).

È stato dimostrato che contraccezione orale aumenta sia il rischio relativo che quello attribuibile ad eventi cerebrovascolari (attacchi ischemici transitori, ictus trombotico ed emorragico), sebbene, in generale, il rischio sia maggiore nelle donne più grandi (>35 anni), ipertese e fumatrici. L'ipertensione è stata identificata come un fattore di rischio per le utilizzatrici e le non utilizzatrici, per entrambi i tipi di ictus, mentre il fumo sembra aumentare il rischio di ictus emorragico.

Le utilizzatrici di COC con emicrania (in particolare emicrania con aura) possono essere a rischio aumentato di ictus.

La presenza di un grave fattore di rischio o di più fattori di rischio, a seconda del tipo e della gravità, di malattia venosa o arteriosa può costituire un livello non accettabile di rischio.

Si deve tenere in considerazione l'aumentato rischio di tromboembolia durante il puerperio (vedere paragrafo 4.6).

Altre condizioni mediche che sono state associate ad eventi avversi di tipo circolatorio comprendono diabete mellito, lupus eritematoso sistemico, sindrome emolitico-uremica, malattia infiammatoria cronica dell'intestino (morbo di Crohn o colite ulcerosa) e anemia falciforme.

Fattori biochimici che possono essere indicativi di una predisposizione ereditaria o acquisita alla trombosi venosa o arteriosa includono resistenza alla proteina C attivata, iperomocisteinemia, deficit di Antitrombina III, deficit di proteina C, deficit di proteina S, sindrome da anticorpi antifosfolipidici (anticorpi anticardiopina, lupus anticoagulante).

Infarto del miocardio

Un aumento del rischio di infarto del miocardio è stato attribuito all'uso dei contraccettivi orali. Il rischio riguarda soprattutto le fumatrici e le donne con i sottostanti fattori di rischio per malattia dell'arteria coronarica, quali ipertensione, ipercolesterolemia, obesità patologica a diabete.

Si è visto che il fumo in combinazione con l'uso di contraccettivi orali contribuisce in modo sostanziale all'incidenza dell'infarto del miocardio nelle donne dai trentacinque anni in su, dove il fumo è responsabile della preponderanza dei casi in eccedenza. I tassi di mortalità associati alla malattia circolatoria hanno mostrato un aumento sostanziale nelle fumatrici di età superiore ai 35 e nelle non fumatrici di età superiore ai 40 anni che usano contraccettivi orali.

Carcinoma degli organi riproduttivi

Alcuni studi epidemiologici hanno riportato un aumentato rischio di sviluppo di cancro alla cervice in utilizzatrici in trattamento a lungo termine con un contraccettivo orale combinato, ma è ancora controverso

quanto questo risultato sia influenzato da effetti confondenti relativi al comportamento sessuale o ad altri fattori come il papilloma virus umano (HPV).

Cancro della mammella

Una meta-analisi di 54 studi epidemiologici ha evidenziato che nelle donne che fanno attualmente uso di un contraccettivo orale combinato c'è un rischio relativo (RR = 1.24) lievemente aumentato di avere diagnosticato un cancro della mammella. L'aumento di rischio scompare gradualmente nel corso dei 10 anni successivi all'interruzione del trattamento. Dal momento che nelle donne al di sotto dei 40 anni il cancro mammario è evento raro, il numero di casi in più di cancro mammario diagnosticati nelle donne che assumono o hanno assunto di recente un contraccettivo orale combinato è basso rispetto al rischio di cancro mammario durante la vita. Questi studi non forniscono prove di casualità. Il pattern osservato di un rischio aumentato può essere dovuto ad una diagnosi più precoce di cancro mammario nelle donne che assumono contraccettivo orale combinato, agli effetti biologici del contraccettivo orale combinato o ad una combinazione di entrambi. I tumori mammari diagnosticati nelle utilizzatrici tendono ad essere clinicamente meno avanzati rispetto ai tumori diagnosticati nelle non-utilizzatrici.

Neoplasia epatica/malattia epatica

Nelle donne che assumono un contraccettivo orale combinato sono stati riportati raramente tumori epatici benigni e, ancor più raramente, tumori epatici maligni. In casi isolati, questi tumori hanno provocato emorragia intraddominale che ha messo la paziente in pericolo di vita. Se una donna che assume un contraccettivo orale combinato dovesse presentare forte dolore nella parte alta dell'addome, ingrossamento epatico o segni indicativi di emorragia intraddominale, nella diagnosi differenziale deve essere presa in considerazione la possibilità di un tumore epatico.

Gli studi hanno mostrato un incremento del rischio di sviluppo di carcinoma epatocellulare nelle donne che fanno uso a lungo termine di contraccettivi orali; comunque, questi tumori sono estremamente rari.

Le donne con anamnesi di colestasi collegata ai COC o donne con colestasi durante la gravidanza hanno maggiori probabilità di presentare questa condizione con l'uso di COC. Se queste pazienti assumono un COC, devono essere monitorate attentamente e, se la condizione si ripresenta, il COC deve essere interrotto.

Altre condizioni

Effetti sul metabolismo dei carboidrati e dei lipidi

Benché i contraccettivi orali combinati possano influenzare la resistenza periferica all'insulina e la tolleranza al glucosio, non vi è prova della necessità di un aggiustamento del regime terapeutico nelle pazienti diabetiche che usano un contraccettivo orale combinato a basso dosaggio. Tuttavia, le donne diabetiche devono essere seguite attentamente, soprattutto all'inizio del trattamento con un contraccettivo orale combinato.

Donne con ipertrigliceridemia o storia familiare di questa condizione possono presentare un rischio aumentato di pancreatite quando assumano un contraccettivo orale combinato.

Una piccola percentuale di donne potrà avere ipertrigliceridemia durante l'assunzione della pillola. Una riduzione nei livelli sierici delle lipoproteine ad alta densità (HDL) è stato riportato con molti agenti progestinici.

La contraccezione non ormonale può essere presa in considerazione nelle donne con dislipidemie incontrollate.

Lesioni oculari

Sono stati segnalati casi di trombosi retinica con l'uso dei contraccettivi orali. I contraccettivi orali dovrebbero essere sospesi se c'è un'inspiegabile perdita parziale o completa della visione, insorgenza di ptosi o diplopia, papilledema o lesioni retiniche vascolari.

Malattia della colecisti

Un aumento del rischio relativo di malattia della colecisti nelle donne che fanno uso di contraccettivi orali ed estrogeni è stato riportato in alcuni studi.

Ipertensione

Benché in molte donne che assumono un contraccettivo orale combinato sia stato riscontrato lieve innalzamento della pressione sanguigna, un aumento clinicamente rilevante è evento raro. Solo in questi rari casi l'immediata sospensione del contraccettivo orale combinato è giustificata. Se durante l'uso di un contraccettivo orale combinato, in presenza di preesistente ipertensione, i valori di pressione sanguigna costantemente elevati o un significativo aumento di pressione sanguigna non rispondono adeguatamente al trattamento antiipertensivo, l'assunzione di un contraccettivo orale combinato deve essere sospesa. Se appropriato, l'impiego del contraccettivo orale combinato può essere ripreso qualora con la terapia antiipertensiva siano stati ottenuti valori normali di pressione sanguigna.

Le donne con una storia clinica di ipertensione, malattie legate all'ipertensione o malattie renali dovrebbero essere incoraggiate ad utilizzare altri metodi contraccettivi. Se le donne con l'ipertensione decidono di usare contraccettivi orali, dovrebbero essere attentamente monitorate; e se si verifica un aumento significativo della pressione sanguigna, i contraccettivi orali dovrebbero essere sospesi.

Cefalea

Un aumento della frequenza o della gravità dell'emicrania durante l'uso di un contraccettivo orale combinato (che può essere prodromico di un evento cerebrovascolare) può essere un motivo per interrompere immediatamente l'assunzione del contraccettivo orale combinato. Lo sviluppo di cefalea con un nuovo andamento che è ricorrente, persistente o grave richiede l'interruzione del COC e indagini per l'identificazione della causa.

Sanguinamenti irregolari

Diminuzione del controllo del ciclo

Durante l'assunzione di qualunque contraccettivo orale combinato possono verificarsi sanguinamenti vaginali irregolari (spotting o metrorragia da interruzione), soprattutto nei primi mesi di trattamento. Pertanto, la valutazione di un qualunque sanguinamento vaginale irregolare ha significato solo dopo una fase di assestamento della durata di circa tre cicli.

Se i sanguinamenti irregolari persistono o si manifestano dopo cicli precedentemente regolari, si deve prendere in considerazione una causa non ormonale e, per escludere malignità o una gravidanza, debbono essere attuate misure diagnostiche adeguate. Queste possono comprendere un raschiamento. Se sono state escluse ulteriori patologie, l'uso continuato del contraccettivo orale o il passaggio ad un'altra formulazione possono risolvere il problema.

In alcune donne può non presentarsi emorragia da interruzione durante l'intervallo di compresse placebo. Se il contraccettivo orale combinato è stato assunto secondo quanto descritto nella sezione 4.2, è improbabile che sia in corso una gravidanza. Tuttavia, se prima della mancata emorragia da interruzione il contraccettivo orale combinato non è stato assunto secondo queste indicazioni o se le emorragie da interruzione non

verificatesi sono due, prima di continuare a prendere il contraccettivo orale combinato si deve escludere una gravidanza.

Precauzioni per l'uso

Esame/consulto medico

Prima di iniziare o di ricominciare la somministrazione di etinilestradiolo/levonorgestrel si deve raccogliere una completa anamnesi medica (anche familiare) e deve essere esclusa la presenza di una gravidanza in corso. Deve essere misurata la pressione sanguigna e deve essere effettuato un esame obiettivo, secondo quanto indicato nelle Controindicazioni (vedere paragrafo 4.3) e nelle Avvertenze (vedere paragrafo 4.4). Bisogna inoltre istruire la donna a leggere attentamente il foglio illustrativo e a seguire le raccomandazioni che vengono fornite. La frequenza e la natura dei controlli periodici devono essere basati su linee guida prestabilite ed adattati individualmente alla donna.

Le donne debbono essere avvisate che i contraccettivi orali non proteggono nei confronti dell'infezione da HIV (AIDS) né da altre malattie a trasmissione sessuale.

Funzione epatica

I disturbi acuti o cronici della funzione epatica possono necessitare l'interruzione dell'uso del COC fino a che i valori della funzione epatica non siano tornati nella norma. La ricorrenza di ittero colestatico e/o prurito correlato a colestasi che si verifica durante la gravidanza o un precedente uso di ormoni steroidei necessita l'interruzione del COC.

Disturbi psichiatrici

L'umore depresso e la depressione sono effetti indesiderati ben noti dell'uso di contraccettivi ormonali (vedere paragrafo 4.8). La depressione può essere grave ed è un fattore di rischio ben noto per il comportamento suicidario e il suicidio. Alle donne va consigliato di contattare il medico in caso di cambiamenti d'umore e sintomi depressivi, anche se insorti poco dopo l'inizio del trattamento.

Livello di folati

I livelli sierici di folati potrebbero essere ridotti dalla terapia con contraccettivi orali. Ciò potrebbe avere importanza clinica se una donna rimane incinta immediatamente dopo la sospensione dei contraccettivi orali.

Erba di San Giovanni

Se i contraccettivi orali combinati e l'erba di San Giovanni sono usati in concomitanza, un metodo non-ormonale di riserva per il controllo delle nascite è raccomandato (vedere il paragrafo 4.5).

Altro

Riduzione dell'efficacia

L'efficacia del contraccettivo orale combinato può diminuire in caso di mancata assunzione di compresse, vomito o diarrea o di assunzione contemporanea di altri medicinali.

Sia durante la gravidanza sia durante l'assunzione di un contraccettivo orale combinato è stata riportata comparsa o aggravamento delle condizioni di seguito elencate, tuttavia non vi è prova conclusiva della correlazione con l'uso di un contraccettivo orale combinato: ittero e/o prurito correlati a colestasi; calcoli biliari, porfiria, lupus eritematoso sistemico, sindrome emolitico-uremica, corea di Sydenham, herpes gestationis, perdita dell'udito da otosclerosi.

Gli estrogeni esogeni possono indurre o esacerbare i sintomi di angioedema ereditario e acquisito.

Durante l'uso di contraccettivo orale combinato sono stati riportati peggioramenti del morbo di Crohn e della colite ulcerosa.

Può comparire occasionalmente cloasma, soprattutto nelle donne con storia di cloasma gravidico. Durante l'assunzione di un contraccettivo orale combinato, le donne con tendenza al cloasma devono evitare l'esposizione al sole o alle radiazioni ultraviolette.

Aumento dei valori delle ALT

Durante studi clinici con pazienti trattati per infezioni da virus dell'epatite C con medicinali contenenti ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir con o senza ribavirina, si sono verificati aumenti dei valori delle transaminasi (ALT) 5 volte maggiori del limite superiore normale (ULN) in maniera significativamente più frequente nelle donne che usavano medicinali contenenti etinilestradiolo come per esempio contraccettivi ormonali combinati. L'aumento di ALT è stato anche osservato con prodotti medicinali antivirali anti HCV contenenti glecaprevir/pibrentasvir e sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

Eccipienti

Jadiza contiene lattosio. Le pazienti affette da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Si possono verificare interazioni tra COC e altri medicinali che possono compromettere l'efficacia contraccettiva e/o determinare sanguinamento da sospensione e/o fallimento della contraccezione.

Le donne sottoposte a trattamenti con qualsiasi di questi medicinali, oltre ad assumere il contraccettivo orale combinato, devono temporaneamente adottare un metodo barriera o un altro metodo contraccettivo. Dopo l'interruzione delle sostanze che possono portare ad una riduzione delle concentrazioni sieriche di etinilestradiolo, si raccomanda l'uso di un metodo non ormonale di supporto per almeno 7 giorni. Con i medicinali che inducono gli enzimi epatici, il metodo contraccettivo di barriera deve essere usato per tutto il tempo di assunzione concomitante dei medicinali e nei 28 giorni successivi la loro sospensione.

Se la terapia farmacologica prosegue anche dopo la fine delle compresse della confezione di contraccettivo orale combinato, deve essere iniziata la confezione successiva del contraccettivo orale combinato senza il consueto intervallo con le compresse placebo.

Metabolismo epatico: interazioni che possono verificarsi con i farmaci che inducono gli enzimi epatici microsomiali, che causano un aumento della *clearance* degli ormoni sessuali (ad es. fenitoina, barbiturici, primidone, fenilbutazone, carbamazepina, ossicarbamazepina, rifampicina, rifabutin, modafinil e possibilmente anche oxcarbazepina, topiramato, felbamato, griseofulvina e prodotti contenenti Erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*). L'effetto di induzione può persistere per almeno 2 settimane dopo la cessazione del trattamento con l'Erba di San Giovanni. Se i COC e l'Erba di San Giovanni vengono usati in concomitanza, si raccomanda l'uso di un metodo di controllo delle nascite non ormonale di supporto.

È stato segnalato che anche gli inibitori della proteasi dell'HIV (ad es. ritonavir) e non nucleosidici della transcriptasi inversa (ad es. nevirapina), e le loro associazioni, possono aumentare il metabolismo epatico.

La Trolendomicina può aumentare il rischio di colestasi intraepatica nel corso della co-somministrazione con contraccettivi orali combinati.

I contraccettivi orali possono interferire con il metabolismo di farmaci. Sono state segnalate concentrazioni plasmatiche aumentate di ciclosporina con la somministrazione concomitante di COC. È stato dimostrato che i COC inducono il metabolismo della lamotrigina causando concentrazioni plasmatiche sub-terapeutiche di lamotrigina.

Gli inibitori competitivi della solfatazione nella parete gastrointestinale, quali acido ascorbico (vitamina C) e paracetamolo, possono aumentare le concentrazioni sieriche di etinilestradiolo.

Nei pazienti trattati con flunarazina è stato riportato che l'uso di contraccettivi orali aumenta il rischio di galattorrea.

Esami di laboratorio

L'uso di contraccettivi steroidei può influenzare i risultati di alcuni esami di laboratorio, tra i quali parametri biochimici della funzionalità epatica, tiroidea, corticosurrenalica e renale, livelli plasmatici delle proteine (di trasporto) (per esempio la globulina legante i corticosteroidi e le frazioni lipido/lipoproteiche), parametri del metabolismo glucidico, della coagulazione e della fibrinolisi. Le variazioni rientrano, in genere, nel range dei valori normali di laboratorio.

Nota: Si devono consultare le informazioni sulla prescrizione di medicinali concomitanti per identificare le potenziali interazioni.

Interazioni farmacodinamiche

L'uso concomitante di medicinali contenenti ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir, con o senza ribavirina, glecaprevir/pibrentasvir e sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir può incrementare il rischio di un aumento dei valori delle ALT (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Pertanto, le utilizzatrici di Jadiza devono passare ad un altro metodo contraccettivo (per es. contraccezione solo progestinica o metodi non ormonali) prima di iniziare la terapia con questo regime farmacologico combinato. Il trattamento con Jadiza può essere ripreso 2 settimane dopo aver completato questo regime farmacologico combinato.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Jadiza non è indicato durante la gravidanza. Se la donna entra in gravidanza durante il trattamento con Jadiza, la somministrazione deve essere interrotta immediatamente. Tuttavia, ampi studi epidemiologici non hanno rilevato un aumento del rischio di difetti alla nascita in bambini nati da donne che avevano usato pillole anticoncezionali prima della gravidanza, né alcun effetto teratogeno qualora all'inizio della gravidanza fossero state inavvertitamente assunte pillole anticoncezionali.

Allattamento

L'allattamento al seno può essere influenzato dai contraccettivi orali combinati, in quanto questi possono ridurre la quantità e modificare la composizione del latte materno. L'uso dei contraccettivi orali combinati deve perciò essere sconsigliato fino a quando la madre che allatta ha svezzato il bambino dal latte materno. Sono state identificate piccole quantità di steroidi contraccettivi e/o dei loro metaboliti nel latte delle madri che allattano al seno. Queste quantità possono avere effetti sul bambino.

Fertilità

Non ci sono dati di sicurezza clinica sugli effetti di Jadiza sulla fertilità.

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

L'impatto di Jadiza sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari non è stato valutato in maniera sistematica. Le pazienti devono esercitare cautela fino a che non si accertano che Jadiza non ha effetti su queste capacità.

4.8 Effetti indesiderati

Per gli effetti avversi gravi durante l'assunzione dei COC, vedere il paragrafo 4.4:

Per eventi tromboembolici venosi e arteriosi, disturbi dei lipidi, patologie della cistifellea, cancro della mammella, ipertensione, tumori epatici, morbo di Crohn, colite ulcerosa, porfria, lupus eritematoso sistemico, herpes gestazionale, corea di Sydenham, sindrome emolitico-uremica, ittero colestatico vedere inoltre il paragrafo 4.4.

La frequenza di diagnosi di tumore alla mammella è leggermente più alta nelle utilizzatrici di contraccettivi orali combinati. Poiché nelle donne sotto i 40 anni il cancro mammario è evento raro, il numero di casi in più di cancro mammario è basso in rapporto al rischio complessivo di tumore della mammella. Il nesso di causalità con l'uso dei contraccettivi orali combinati è sconosciuto. Per ulteriori informazioni vedere i paragrafi 4.3 e 4.4.

Gli eventi avversi segnalati più frequentemente (superiori al 10%) durante gli studi di fase III e la sorveglianza post-marketing nelle donne che usano Jadiza sono cefalea, incluse emicranie, dismenorrea, dolore addominale, nausea e sanguinamento da interruzione/spotting.

Sono stati segnalati altri eventi avversi nelle donne che assumono Jadiza:

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza degli eventi avversi			
	Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$)	Frequenza non nota (non può essere valutata dai dati disponibili)
Infezioni e infestazioni	Vaginiti, incluso candidiasi			
Neoplasie benigne, maligne e non specificate (incluso cisti e polipi)				Neoplasia epatica maligna, Adenoma epatico
Patologie del sistema emolinfopoietico				Sindrome emolitico-uremica
Disturbi del sistema immunitario				Reazione anafilattica/anafilattoide, Esacerbazione dei sintomi dell'angioedema ereditario e acquisito.
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Alterata tolleranza al glucosio, appetito aumentato, appetito		

		diminuito		
Disturbi psichiatrici	Alterazioni dell'umore, inclusa depressione; Nervosismo, Cambiamenti della libido			
Patologie del sistema nervoso	Vertigini			Neurite ottica*, Aggravamento di corea
Patologie dell'occhio				Trombosi vascolare retinica, Intolleranza alle lenti a contatto
Patologie vascolari		Aggravamento delle vene varicose		
Patologie gastrointestinali	Vomito Diarrea Gonfiore			Pancreatite, Colite ischemica, Malattia infiammatoria intestinale (Malattia di Crohn, colite ulcerativa), Crampi addominali
Patologie Epatobiliari		Colelitiasi	Ittero colestatico	Malattia della cistifellea **
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea, Acne	Orticaria, Cloasma che può persistere, Irsutismo Alopecia	Eritema nodoso	Eritema multiforme
Patologie muscoloscheletriche e del tessuto connettivo				Esacerbazione del lupus eritematoso sistemico
Patologie del sistema riproduttivo e della mammella	Dolore al seno, Dolorabilità del seno, Secrezione mammaria, Disordini mestruali, Ectopion della cervice e secrezione cervicale, Amenorrea, Ingrossamento del seno	Ipertrofia mammaria	Secrezioni vaginali Secrezioni mammarie	Secrezioni vaginali
Patologie congenite, familiari e genetiche				Esacerbazione della porfiria
Patologie sistemiche e condizioni relative al sito di somministrazione	Ritenzione di liquidi, Edema			
Esami diagnostici	Peso aumentato Peso diminuito,	Pressione arteriosa		Riduzione dei folati ematici (i livelli sierici dei

	Lipidi aumentati, Ipertrigliceridemia	aumentata		folati possono venir ridotti dalla terapia con anticoncezionali orali combinati).
--	---------------------------------------	-----------	--	---

*può portare a parziale o completa perdita della visione

**contraccettivi orali combinati possono aggravare o accelerare la malattia della cistifellea

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati segnalati effetti gravi dovuti a sovradosaggio. I sintomi che possono essere causati da sovradosaggio sono nausea, vomito, sonnolenza/stanchezza e lieve sanguinamento vaginale nelle ragazze giovani. Non ci sono antidoti e il trattamento è sintomatico.

5 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica (ATC): progestinici ed estrogeni a combinazione fissa, codice ATC: G03AA07

L'indice di Pearl (escludendo le gravidanze dopo aver mancato l'assunzione di 3 o più pillole) è 0.93 e l'indice di Pearl per le metodiche fallite è 0.64 (26.554 cicli).

Jadiza è contraccettivo orale combinato (COC) che contiene etinilestradiolo e levonorgestrel. È stato dimostrato che i COC esercitano il loro effetto riducendo la secrezione di gonadotropina per sopprimere l'attività ovarica. L'effetto contraccettivo dei contraccettivi orali combinati si basa su differenti meccanismi, il più importante dei quali è l'inibizione dell'ovulazione.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Non è stata condotta nessuna indagine specifica sulla biodisponibilità assoluta del Levonorgestrel 0.10mg ed Etinilestradiolo 0.02 mg nelle donne. Tuttavia, la letteratura indica che il Levonorgestrel è rapidamente e completamente assorbito dopo somministrazione orale (biodisponibilità circa del 100%) e non è soggetto al metabolismo di primo passaggio. L'etinilestradiolo viene assorbito rapidamente e quasi completamente dal tratto gastrointestinale, ma, a causa del metabolismo di primo passaggio nella mucosa intestinale e nel fegato, la biodisponibilità dell'etinilestradiolo è compresa tra il 38% e il 48%.

Dopo la somministrazione di una singola dose di levonorgestrel 0,10 mg e etinilestradiolo da 0,02 mg a 22 donne in condizioni di digiuno, le concentrazioni sieriche massime di levonorgestrel sono $2,8 \pm 0,9$ ng / mL (media \pm DS) a $1,6 \pm 0,9$ ore. Allo stato stazionario, raggiunto dal giorno 19 in poi, le concentrazioni massime di levonorgestrel di $6,0 \pm 2,7$ ng / mL vengono raggiunte a $1,5 \pm 0,5$ ore dopo la dose giornaliera. I

livelli sierici minimi di levonorgestrel allo stato stazionario sono $1,9 \pm 1,0$ ng / mL. Le concentrazioni osservate di levonorgestrel sono aumentate dal primo giorno (dose singola) ai giorni 6 e 21 (dosi multiple) del 34% e del 96%, rispettivamente. Le concentrazioni del levonorgestrel non coniugato aumentano dal giorno 1 ai giorni 6 e 21 del 25% e 83% rispettivamente. La cinetica del levonorgestrel totale non è lineare a causa di un aumento del legame del levonorgestrel con la globulina legante gli ormoni sessuali (SHBG), che è da attribuire all'aumento dei livelli di SHBG indotti dalla somministrazione giornaliera di etinilestradiolo. Dopo una singola dose, si raggiungono concentrazioni sieriche massime di etinilestradiolo di 62 ± 21 pg / mL a $1,5 \pm 0,5$ ore. Allo stato stazionario, raggiunto almeno dal 6° giorno in poi, le concentrazioni massime di etinilestradiolo erano 77 ± 30 pg / mL e sono state raggiunte a $1,3 \pm 0,7$ ore dopo la dose giornaliera. I livelli sierici minimi di etinilestradiolo allo stato stazionario sono $10,5 \pm 5,1$ pg / mL. Le concentrazioni di etinilestradiolo non sono aumentate dai giorni 1 a 6, ma sono aumentate del 19% dai giorni 1 a 21.

Tabella I fornisce un riassunto dei parametri farmacocinetici di levonorgestrel ed etinilestradiolo.						
TABELLA I: PARAMETRI FARMACOCINETICI SIGNIFICATIVI DI Levonorgestrel 0,10 mg and Ethinylestradiol 0,02 mg IN UN PERIODO DI TERAPIA DI 21 GIORNI						
----- Levonorgestrel -----						
Giorno	Cmax ng/mL	Tmax h	AUC ng•h/mL	CL/F mL/h/kg	V _{1/2} /F L/kg	SHBG nmol/L
1	2,75 (0,88)	1,6 (0,9)	35,2 (12,8)	53,7 (20,8)	2,66 (1,09)	57 (18)
6	4,52 (1,79)	1,5 (0,7)	46,0 (18,8)	40,8 (14,5)	2,05 (0,86)	81 (25)
21	6,00 (2,65)	1,5 (0,5)	68,3 (32,5)	28,4 (10,3)	1,43 (0,62)	93 (40)
----- Levonorgestrel non legato -----						
	pg/mL	H	pg•h/mL	L/h/kg	L/kg	fu %
1	51,2 (12,9)	1,6 (0,9)	654 (201)	2,79 (0,97)	135,9 (41,8)	1,92 (0,30)
6	77,9 (22,0)	1,5 (0,7)	794 (240)	2,24 (0,59)	112,4 (40,5)	1,80 (0,24)
21	103,6 (36,9)	1,5 (0,5)	1177 (452)	1,57 (0,49)	78,6 (29,7)	1,78 (0,19)
----- Etinilestradiolo -----						
		pg/mL	H	pg•h/mL	mL/h/kg	L/kg
1		62,0 (20,5)	1,5 (0,5)	653 (227)	567 (204)	14,3 (3,7)
6		76,7 (29,9)	1,3 (0,7)	604 (231)	610 (196)	15,5 (4,0)
21		82,3 (33,2)	1,4 (0,6)	776 (308)	486 (179)	12,4 (4,1)

Distribuzione

Il levonorgestrel nel siero è principalmente legato allo SHBG. L'etinilestradiolo è legato per circa il 97% all'albumina plasmatica. L'etinilestradiolo non si lega a SHBG, ma induce la sintesi di SHBG.

Biotrasformazione

Levonorgestrel: la via metabolica più importante consiste nella riduzione del gruppo \square 4-3-ossi e nell'idrossilazione nelle posizioni 2 α , 1 \square e 16 \square , seguita dalla coniugazione. La maggior parte dei metaboliti che circolano nel sangue sono solfati di 3 α , 5 \square -tetraidro-levonorgestrel, mentre l'escrezione avviene principalmente sotto forma di glucuronidi. Alcune molecole levonorgestrel circolano anche come 17 \square -solfato. I tassi di clearance metabolica possono differire da individuo a individuo di più volte, e ciò può essere spiegato in parte dall'ampia variazione osservata nelle concentrazioni di levonorgestrel tra le donne che ne fanno uso.

Etinilestradiolo: gli enzimi citocromo P450 (CYP3A4) nel fegato sono responsabili della 2-idrossilazione che è la principale reazione ossidativa. Il metabolita 2-idrossi viene ulteriormente trasformato mediante

metilazione e glucuronidazione prima dell'escrezione urinaria e fecale. I livelli di citocromo P450 (CYP3A) variano ampiamente tra gli individui e possono spiegare la variazione dei tassi di etinilestradiolo 2-idrossilazione. L'etinilestradiolo viene escreto nelle urine e nelle feci sotto forma di glucuronide e solfati coniugati e subisce una circolazione enteroepatica.

Eliminazione

L'emivita di eliminazione del levonorgestrel è di circa 36 ± 13 ore allo stato stazionario. Il levonorgestrel e i suoi metaboliti vengono escreti principalmente nelle urine (dal 40% al 68%) e circa il 16% al 48% viene escreto nelle feci. L'emivita di eliminazione dell'etinilestradiolo è di $18 \pm 4,7$ ore allo stato stazionario.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I profili di tossicità dell'etinilestradiolo e del levonorgestrel da soli e in combinazione sono ben noti. A causa delle marcate differenze tra le specie, i risultati preclinici possiedono un valore predittivo limitato per l'applicazione degli estrogeni nell'uomo.

Il levonorgestrel ha mostrato un effetto embriotossico negli esperimenti su animali un effetto virilizzante sui feti femminili. Studi tossicologici sulla riproduzione in ratti, topi e conigli non hanno fornito altre prove di teratogenicità.

I dati preclinici basati su studi convenzionali di tossicità a dosi ripetute, genotossicità e potenziale cancerogeno non hanno rivelato alcun rischio umano particolare oltre a quelli discussi in altre sezioni dell'Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto. Tuttavia, si deve tenere presente che gli steroidi sessuali possono favorire la crescita di alcuni tessuti e tumori ormono-dipendenti.

6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Compresse rivestite con film attive

Nucleo della compressa

Lattosio monoidrato
Polacrilin potassio
Cellulosa microcristallina
Magnesio stearato

Rivestimento della compressa

Opadry II Rosa composto da:
Macrogol 3350
Titanio diossido (E171)
Alcol polivinilico
Talco (E553b)
Ferro ossido rosso (E172)
Ferro ossido giallo (E172).

Compresse rivestite con film di placebo

Nucleo della compressa

Lattosio monoidrato
Polacrilin potassio
Cellulosa microcristallina
Magnesio stearato

Rivestimento della compressa

Opadry II Bianca composta da:
Macrogol 3350
Titanio diossido (E171)
Alcol polivinilico
Talco (E553b)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Jadiza è confezionato in blister in PVC/PVDC/alluminio in confezioni da 28 compresse contenenti 21 compresse attive e 7 compresse di placebo per blister.

Jadiza è disponibile in confezioni da 28 e 84 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21.

1103 Budapest

Ungheria

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

041960016 - "100 microgrammi/20 microgrammi compresse rivestite con film" 21+7 compresse in blister PVC/PVDC/AI

041960028 - "100 microgrammi/20 microgrammi compresse rivestite con film" 63+21 compresse in blister PVC/PVDC/AI

9 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 13 ottobre 2014

10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO