

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Extrelis 0,15 mg / 0,03 mg compresse rivestite con film.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

21 compresse gialle rivestite con film (compresse attive):

0,15 mg di levonorgestrel e 0,03 mg di etinilestradiolo

Eccipienti con effetto noto: ogni compressa contiene 84,32 mg di lattosio monoidrato.

7 compresse bianche placebo rivestite con film (compresse non attive):

La compressa non contiene principi attivi

Eccipienti con effetto noto: ogni compressa contiene 89,50 mg di lattosio monoidrato.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film.

Compresa attiva: gialla, rotonda, di circa 6 mm di diametro e meno di 4 mm di spessore.

Compresa placebo: bianca, rotonda, di circa 6 mm di diametro e 3-4 mm di spessore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Contraccezione orale.

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Modo di somministrazione

Uso orale

Posologia

Come prendere Extrelis

Le compresse devono essere assunte approssimativamente alla stessa ora ogni giorno, se necessario con un po' di liquido, nell'ordine indicato sul blister. Si deve assumere una compressa al giorno per 28 giorni consecutivi. Ogni blister successivo deve essere iniziato il giorno dopo un intervallo di 7 giorni di compresse placebo, durante il quale di solito si verifica l'emorragia da interruzione. L'emorragia da interruzione inizia di solito al 2°-3° giorno dopo che è stata assunta l'ultima compressa attiva e può non essere terminata prima che si inizi il blister successivo.

Come iniziare Extrelis

- Nessun uso di contraccettivi ormonali (nel mese precedente):

L'assunzione inizia al primo giorno del ciclo (primo giorno di mestruazione).

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

La donna deve iniziare l'assunzione delle compresse di Extrelis preferibilmente il giorno dopo l'assunzione dell'ultima compressa attiva (l'ultima compressa contenente il principio attivo) del contraccettivo orale combinato precedente, ma al più tardi il giorno dopo il consueto intervallo senza compressa o il giorno dopo l'ultima compressa placebo del contraccettivo orale combinato precedente. Nel caso siano stati utilizzati anello vaginale o cerotto transdermico, la donna deve iniziare l'assunzione delle compresse di Extrelis preferibilmente il giorno della rimozione, ma al più tardi quando sarebbe dovuta iniziare l'applicazione successiva.

- Passaggio da un metodo a base di solo progestinico (pillola a base di solo progestinico, forme iniettabili, impianti) o da un dispositivo intrauterino che rilascia progestinico (IUD)

La donna può effettuare il passaggio in qualsiasi giorno dalla pillola a base di solo progestinico (da un impianto o da un IUD dal giorno della rimozione, da una forma iniettabile da quando sarebbe dovuta avvenire la successiva iniezione) ma, in ognuno di questi casi, deve essere informata di utilizzare in aggiunta un metodo di barriera durante i primi 7 giorni di assunzione delle compresse.

- Dopo un aborto avvenuto al primo trimestre

La donna può iniziare l'assunzione immediatamente. In questo caso, non è richiesta alcuna misura contraccettiva aggiuntiva.

- Dopo un parto o dopo un aborto avvenuto nel secondo trimestre

Le donne devono essere informate di iniziare 21-28 giorni dopo il parto o dopo l'aborto avvenuto nel secondo trimestre. Se si inizia più tardi, la donna deve essere informata di usare un metodo di barriera aggiuntivo per i primi 7 giorni di assunzione delle compresse. Tuttavia, se c'è già stato un rapporto sessuale, si deve escludere la possibilità di una gravidanza prima di iniziare l'assunzione di COCo la donna deve attendere fino al suo primo ciclo mestruale.

Per l'allattamento, vedere paragrafo 4.6.

Gestione delle compresse dimenticate

Le compresse dimenticate dell'ultima fila del blister sono compresse placebo e quindi possono essere ignorate. Dovrebbero tuttavia essere scartate per evitare di prolungare in modo non intenzionale la fase di assunzione del placebo.

Le seguenti informazioni si riferiscono solo alla mancata assunzione di compresse attive (file 1-3 del blister):

Se la donna ha un ritardo inferiore a **12 ore** nell'assunzione della compressa, l'efficacia contraccettiva non è compromessa. La donna deve assumere la compressa non appena lo ricorda e deve assumere le compresse successive alla solita ora.

Se la donna ha un ritardo superiore a **12 ore** nell'assunzione della compressa, la protezione contraccettiva può essere ridotta. La gestione delle compresse dimenticate può essere guidata dalle seguenti due regole di base:

1. L'assunzione della compressa non deve essere interrotta per più di 7 giorni.
2. 7 giorni di assunzione ininterrotta delle compresse sono necessari per ottenere un'adeguata soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio.

Di conseguenza, si possono dare i seguenti consigli per la pratica quotidiana:

- Settimana 1

La donna deve assumere l'ultima compressa dimenticata appena se ne ricorda, anche se ciò significa assumere due compresse contemporaneamente. La donna continua poi assumendo le compresse all'ora consueta. Inoltre, deve essere utilizzato un metodo contraccettivo di barriera, come il profilattico, per i 7 giorni successivi. Se c'è stato un rapporto sessuale nei 7 giorni precedenti, si deve prendere in considerazione la possibilità di una gravidanza. Quanto maggiore è il numero di compresse dimenticate e quanto più tale dimenticanza è vicina al regolare intervallo di assunzione delle compresse placebo, tanto più elevato sarà il rischio di una gravidanza.

- Settimana 2

La donna deve assumere l'ultima compressa dimenticata appena se ne ricorda, anche se ciò significa assumere due compresse contemporaneamente. La donna continua poi assumendo le compresse all'ora consueta. Se la donna ha assunto le compresse correttamente nei 7 giorni precedenti la prima compressa dimenticata, non è necessario utilizzare altre precauzioni contraccettive. Tuttavia, se ha dimenticato più di una compressa, la donna deve essere avvisata di prendere precauzioni aggiuntive per 7 giorni.

- Settimana 3

Il rischio che l'affidabilità sia ridotta è imminente in quanto si avvicina l'intervallo delle compresse placebo. Tuttavia, modificando l'assunzione delle compresse, è ancora possibile impedire la riduzione della protezione contraccettiva. Aderendo ad una delle seguenti due opzioni, non è pertanto necessario usare precauzioni contraccettive aggiuntive, a condizione che nei 7 giorni precedenti la prima compressa dimenticata la donna abbia assunto correttamente tutte le compresse. In caso contrario, la donna deve seguire la prima di queste due opzioni e usare precauzioni aggiuntive per i successivi 7 giorni come segue:

1. L'utilizzatrice deve prendere l'ultima compressa dimenticata non appena se ne ricorda, anche se questo significa prendere due compresse contemporaneamente. La donna continua poi assumendo le compresse all'ora consueta. Le 7 compresse dell'ultima fila (compresse placebo) devono essere scartate.

Il blister successivo deve essere iniziato non appena viene terminato il blister in uso, cioè non deve essere lasciato nessun intervallo tra i blister. È improbabile che l'utilizzatrice abbia un'emorragia da sospensione fino al termine della seconda confezione, ma potrebbero verificarsi macchie di

sangue (spotting) o sanguinamento da interruzione nei giorni di assunzione delle compresse.

2. Avvertire la donna di sospendere l'assunzione delle compresse attive dalla confezione in uso. Deve prendere le compresse dall'ultima fila (compresse placebo) per 7 giorni, inclusi i giorni in cui ha dimenticato le compresse, e in seguito continuare con la successiva confezione.

Se la donna ha dimenticato delle compresse e successivamente non si presenta un'emorragia da sospensione durante il primo intervallo normale con compresse placebo, deve essere considerata l'eventualità di una gravidanza.

Consigli in caso di disturbi gastrointestinali

In caso di gravi disturbi gastrointestinali (es. vomito o diarrea), l'assorbimento può non essere completo e devono essere prese misure contraccettive aggiuntive.

Se si verifica vomito entro 3-4 ore dopo l'assunzione della compressa, deve essere assunta una nuova compressa (in sostituzione) appena possibile. La nuova compressa deve essere assunta entro 12 ore dall'ora abituale di assunzione, se possibile. Se sono trascorse più di 12 ore, si applicano i consigli sulle compresse dimenticate, forniti al paragrafo 4.2 "Gestione delle compresse dimenticate". Se la donna non vuole modificare l'abituale schema di assunzione delle compresse, deve prendere la(e) compressa(e) aggiuntiva(e) da un'altro blister.

Come ritardare l'emorragia da interruzione

Per ritardare le mestruazioni, la donna deve continuare con un'altro blister di Extrelis senza prendere le compresse placebo dal blister corrente. L'emorragia da interruzione può essere ritardata per quanto tempo si desidera, fino al termine del secondo blister. In questo periodo di estensione, la donna può manifestare metrorragia da interruzione o macchie di sangue (spotting). La regolare assunzione di Extrelis viene quindi ripresa dopo la fase di intervallo con le compresse placebo.

Per spostare le mestruazioni a un altro giorno della settimana, la donna deve essere consigliata di accorciare la successiva fase di compresse placebo di quanti giorni desidera. Più breve è l'intervallo, maggiore è il rischio che non si presenti un'emorragia da interruzione e che si presentino invece metrorragia da interruzione e macchie di sangue (spotting) durante la confezione successiva (come quando si ritardano le mestruazioni).

Ulteriori informazioni su popolazioni particolari

Bambini e adolescenti

Extrelis è indicato solo dopo il menarca.

4.3 Controindicazioni

I contraccettivi ormonali combinati (COC) non devono essere usati nelle condizioni elencate sotto. Se una di queste condizioni si presenta per la prima volta durante l'uso di COC, il trattamento deve essere interrotto immediatamente.

- Presenza o rischio di tromboembolia venosa (TEV)
 - Tromboembolia venosa - TEV in corso (conassunzione di anticoagulanti) o pregressa (per 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, TIA)
 - Predisposizione ereditaria o acquisita nota alla tromboembolia arteriosa, come iperomocisteinemia e anticorpi antifosfolipidi (anticorpi anticardiolipina, lupus anticoagulante).
 - Precedenti di emicrania con sintomi neurologici focali.
 - Rischio elevato di tromboembolia arteriosa dovuto alla presenza di più fattori di rischio (vedere paragrafo 4.4) o alla presenza di un fattore di rischio grave come:
 - diabete mellito con sintomi vascolari
 - ipertensione grave
 - dislipoproteinemia grave
 - patologia del fegato grave in atto o pregressa, fino a quando i valori di funzionalità epatica non sono tornati alla normalità,

- tumore epatico in atto o pregresso (benigno o maligno),
- condizioni maligne influenzate da steroidi sessuali (ad es. degli organi genitali o delle mammelle),
- sanguinamento vaginale di natura non accertata,
- ipersensibilità ai principi attivi levonorgestrel o etinilestradiolo ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- Extrelis 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

Avvertenze

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

- In caso di peggioramento o di prima comparsa di uno qualsiasi di questi fattori di rischio o di queste condizioni, la donna deve rivolgersi al proprio medico per determinare se l'uso di Extrelis debba essere interrotto.
- In caso di TEV o TEA sospetta o accertata, l'uso di COC deve essere interrotto. Nel caso si inizi una terapia con anticoagulanti, deve essere avviato un metodo contraccettivo alternativo adeguato a causa della teratogenicità della terapia anticoagulante (cumarine).
- Disturbi circolatori.

Rischio di tromboembolia venosa (TEV)

L'uso di qualsiasi contraccettivo ormonale combinato (COC) determina un aumento del rischio di tromboembolia venosa (TEV) rispetto al non uso. **I prodotti che contengono levonorgestrel, come Extrelis, norgestimato o noretisterone sono associati a un rischio inferiore di TEV. La decisione di usare Extrelis deve essere presa solo dopo aver discusso con la donna per assicurarsi che essa comprenda il rischio di TEV con Extrelis, il modo in cui i suoi attuali fattori di rischio influenzano tale rischio e il fatto che il rischio che sviluppi una TEV è più alto 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.**

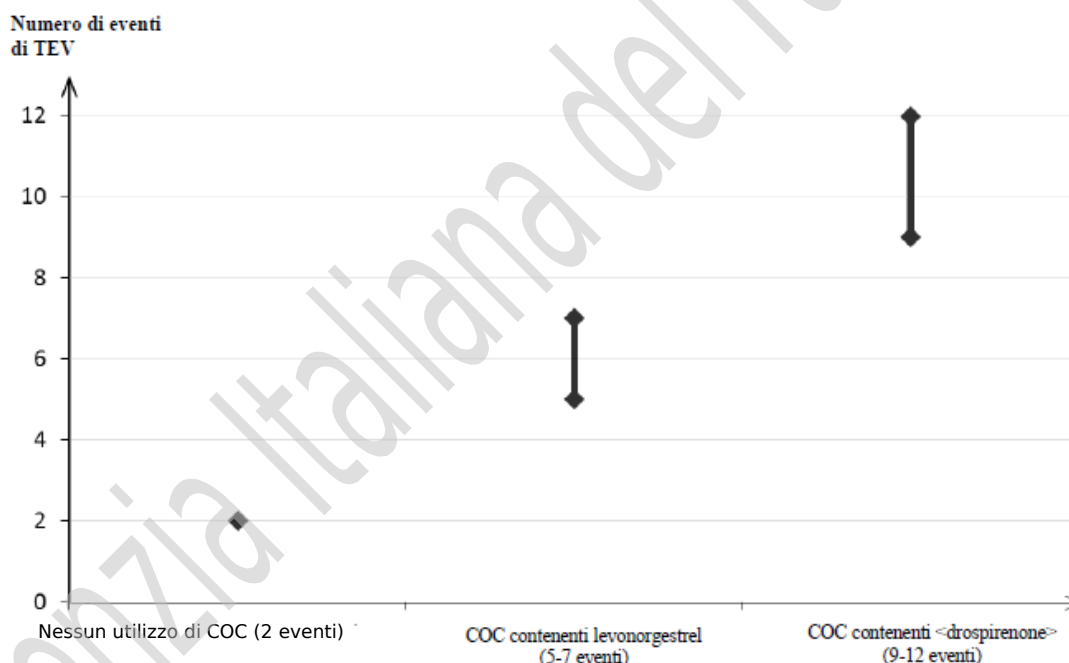
Circa 2 donne su 10.000 che non usano un COC e che non sono in gravidanza svilupperanno una TEV nell'arco di un anno. In una singola donna, però, il rischio può essere molto superiore, a seconda dei suoi fattori di rischio sottostanti (vedere oltre).

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

Questo numero di TEV per anno è inferiore al numero previsto in gravidanza o nel periodo post-partum.

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 notevolmente se sono presenti fattori di rischio aggiuntivi, specialmente se tali fattori di rischio sono più di uno (vedere la tabella).

¹ Queste incidenze sono state stimate dalla totalità dei dati di studi epidemiologici, utilizzando rischi relativi dei diversi prodotti rispetto ai COC contenenti levonorgestrel.

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

Extrelis 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 beneficio/rischiosa negativo, non si deve prescrivere un COC (vedere paragrafo 4.3).

Tabella: Fattori di rischio di TEV

Fattore di rischio	Commento
Obesità (indice di massa corporea (IMC) superiore a 30 kg/m ²)	Il rischio aumenta considerevolmente all'aumentare dell'IMC. Particolarmente importante da considerare se sono presenti anche altri fattori di rischio.
Immobilizzazione prolungata, interventi chirurgici maggiori, interventi chirurgici di qualsiasi tipo a gambe e pelvi, interventi neurochirurgici o trauma maggiore Nota: l'immobilizzazione temporanea, inclusi i viaggi in aereo di durata >4 ore, può anche essere un fattore di rischio di TEV, specialmente in donne con altri fattori di rischio	In queste situazioni è consigliabile interrompere l'uso 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 Extrelis 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 dispnea 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 (ad es. "dispnea" e "tosse") sono aspecifici e possono essere interpretati erroneamente come eventi più comuni o meno gravi (ad es. infezioni delle vie respiratorie).

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

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

Rischio di tromboembolia arteriosa (TEA)

Studi epidemiologici hanno associato l'uso dei COC a un aumento del rischio di tromboembolie arteriose (infarto miocardico) o di incidenti cerebrovascolari (ad es. attacco ischemico transitorio, ictus). Gli eventi tromboembolici arteriosi possono essere fatali.

Fattori di rischio di TEA

Il rischio di complicanze tromboemboliche arteriose o di un incidente cerebrovascolare nelle donne che utilizzano COC aumenta in presenza di fattori di rischio (vedere la tabella). Extrelisè 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 beneficio/rischio 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 superiore a 30 kg/m ²)	Il rischio aumenta considerevolmente all'aumentare dell'IMC. Particolarmente importante nelle donne con altri fattori di rischio
Anamnesi familiare positiva (tromboembolia arteriosa in un fratello o un genitore, specialmente in età relativamente giovane, cioè prima dei 50 anni).	Se si sospetta una predisposizione ereditaria, la donna deve essere inviata a uno specialista per un parere prima di decidere l'assunzione di qualsiasi COC
Emicrania	Un aumento della frequenza o della gravità dell'emicrania durante l'uso di COC (che può essere prodromico di un evento cerebrovascolare) può rappresentare un motivo di interruzione immediata
Altre condizioni mediche associate ad eventi vascolari avversi	Diabete mellito, iperomocisteinemia, valvulopatia e fibrillazione atriale, dislipoproteinemia e lupus eritematoso sistemico.

Sintomi di TEA

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

I sintomi di incidente cerebrovascolare possono includere:

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

Sintomi temporanei suggeriscono che si tratti di un attacco ischemico transitorio(TIA).

I sintomi di infarto miocardico (IM) possono includere:

- dolore, fastidio, pressione, pesantezza, sensazione di schiacciamento o di pienezza al torace, a un braccio o sotto lo sterno;
- fastidio che si irradia a schiena, mascella, gola, braccia, stomaco;
- sensazione di pienezza, indigestione o soffocamento;
- sudorazione, nausea, vomito o capogiri;
- estrema debolezza, ansia o mancanza di respiro;
- battiti cardiaci accelerati o irregolari.

Tumori

In alcuni studi epidemiologici è stato segnalato, nelle utilizzatrici a lungo termine di contraccettivi orali combinati, un aumentato rischio di cancro della cervice, tuttavia continua a non esservi consenso su quanto questo risultato sia attribuibile all'influenza di fattori confondenti come il comportamento sessuale e il papilloma virus umano(HPV).

Una meta-analisi di 54 studi epidemiologici ha mostrato un leggero aumento del rischio relativo (RR=1,24)di cancro al seno nelle donne che attualmente stanno usando contraccettivi orali combinati.L'aumento del rischio scompare gradualmente nel corso di 10 anni dopo l'interruzione dell'uso di contraccettivi orali combinati.Poiché il cancro al seno è raro in donne sotto i 40 anni di età, il numero in eccesso di diagnosi di cancro al seno in pazienti che utilizzano o hanno utilizzato contraccettivi orali combinati è piccolo in relazione al rischio complessivo di cancro al seno. Questi studi non forniscono evidenza di un rapporto causale.

Il rischio aumentato può essere dovuto ad una diagnosi precoce di carcinoma mammario nelle utilizzatrici di contraccettivi orali combinati, agli effetti biologici dei contraccettivi orali combinati o una combinazione di entrambi. I carcinomi mammari diagnosticati nelle utilizzatrici tendono a essere meno avanzati clinicamente rispetto a quelli diagnosticati nelle donne che non hanno mai utilizzato tali medicinali.

In rari casi, nelle utilizzatrici di contraccettivi orali combinati sono stati segnalati tumori benigni del fegato e in casi ancora più rari tumori maligni del fegato. In casi isolati questi tumori hanno determinato emorragie intra-addominali potenzialmente mortali. Nelle donne che assumono contraccettivi orali combinati deve essere preso in considerazione un tumore epatico nella diagnosi differenziale di forte dolore alla parte superiore dell'addome, ingrossamento del fegato o segni di emorragia intra-addominale.

Aumento dei valori di ALT

Durante studi clinici con pazienti trattati per infezioni da virus dell'epatite C (HCV) con medicinali contenenti ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir, con o senza ribavirina, un aumento delle transaminasi (ALT) di oltre 5 volte il limite superiore del valore normale (ULN) si è verificato più spesso in modo significativo nelle donne che utilizzano medicinali contenenti etinilestradiolo, come i contraccettivi ormonali combinati (COC) (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

Altre condizioni

Le donne con ipertrigliceridemia o un'anamnesi familiare di tale malattia possono avere un rischio maggiore di pancreatite durante l'uso di contraccettivi orali combinati.

Anche se sono stati riportati piccoli aumenti della pressione arteriosa in molte donne che assumono contraccettivi orali combinati, aumenti clinicamente rilevanti sono rari. Solo in questi rari casi è giustificata un'interruzione immediata dell'uso dei contraccettivi orali combinati. Se, durante l'uso di un contraccettivo orale combinato con pre-esistente ipertensione, valori di pressione arteriosa costantemente elevati o un aumento significativo della pressione arteriosa non rispondono adeguatamente al trattamento ipertensivo, il contraccettivo orale combinato deve essere sospeso. Se appropriato, l'uso del contraccettivo orale combinato può essere ripreso qualora si riescano a ottenere valori normali con una terapia antipertensiva.

È stata segnalata l'insorgenza o il peggioramento delle seguenti malattie durante la gravidanza edurante l'uso di contraccettivi orali combinati, ma l'evidenza di un'associazione con l'uso di contraccettivi orali combinati non è conclusiva: ittero e/o prurito correlato a colestasi, calcoli biliari, porfiria, lupus eritematoso sistemico, sindrome uremica emolitica, Corea di Sydenham, Herpes gestationis e perdita dell'udito correlata ad otosclerosi.

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

I disturbi acuti o cronici della funzione epatica necessitano la sospensione dell'uso di contraccettivi orali combinati fino alla normalizzazione dei marcatori della funzione epatica. La ricorrenza di ittero colestatico e/o prurito correlato a colestasi che si è verificato precedentemente durante la gravidanza o durante l'uso pregresso di steroidi sessuali necessita la sospensione dei contraccettivi orali combinati.

Sebbene i contraccettivi orali combinati possano avere un effetto sulla resistenza periferica all'insulina e la tolleranza al glucosio, non c'è evidenza di una necessità di modificare il regime terapeutico nei diabetici usando contraccettivi orali combinati a basso dosaggio (contenenti < 0,05 mg di etinilestradiolo). Tuttavia, le donne diabetiche devono essere monitorate attentamente, in particolare nei primi periodi di utilizzo di contraccettivi orali combinati.

E' stato segnalato il peggioramento della depressione endogena, dell'epilessia, del morbo di Crohn e della colite ulcerosa durante l'uso di contraccettivi orali combinati.

Occasionalmente può verificarsi cloasma, specialmente nelle donne con un'anamnesi di cloasma gravidico. Le donne con una tendenza al cloasma devono evitare l'esposizione al sole e ai raggi ultravioletti mentre assumono contraccettivi orali combinati.

Esami medici /visite mediche

Prima di iniziare o riprendere l'uso di Extrelis deve essere raccolta un'anamnesi completa (inclusa l'anamnesi familiare) e la gravidanza deve essere esclusa. Deve essere misurata la pressione arteriosa e deve essere eseguito un esame clinico, guidato dalle controindicazioni (vedere paragrafo 4.3) e dalle avvertenze (vedere paragrafo 4.4.). È importante attirare l'attenzione della donna sulle informazioni relative alla trombosi venosa e arteriosa, incluso il rischio associato a Extrelis rispetto ad altri contraccettivi orali combinati, i sintomi di TEV e TEA, i fattori di rischio noti e cosa fare in caso di sospetta trombosi.

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

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

Riduzione dell'efficacia

L'efficacia contraccettiva del contraccettivo orale combinato Extrelis può essere ridotta

- se le compresse vengono dimenticate (vedere paragrafo 4.2.),
- in caso di disturbi gastrointestinali (vedere paragrafo 4.2.),

- se si assumono in concomitanza alcuni altri medicinali (vedere paragrafo 4.5).

Ridotto controllo del ciclo

Con l'assunzione di tutti i contraccettivi orali combinati, può verificarsi sanguinamento irregolare (macchie di sangue (spotting) o sanguinamento da interruzione), specialmente durante i primi mesi di utilizzo. Perciò, la valutazione di qualsiasi sanguinamento irregolare è significativa solo dopo un intervallo di adattamento di circa tre cicli.

Se le irregolarità di sanguinamento persistono o avvengono dopo cicli precedentemente regolari, devono essere prese in considerazione cause non ormonali e adeguate misure diagnostiche sono indicate per escludere un'eventuale neoplasia o gravidanza. Queste possono includere un raschiamento.

In alcune donne l'emorragia da sospensione può non avvenire durante la fase dell'intervallo delle compresse placebo. Se il contraccettivo orale combinato è stato assunto secondo le indicazioni descritte al paragrafo 4.2, è improbabile che la donna sia incinta. Se, invece, il contraccettivo orale combinato non è stato assunto secondo queste indicazioni prima della prima emorragia da sospensione mancata o se sono mancate due emorragie da sospensione, deve essere esclusa la gravidanza prima di continuare a usare il contraccettivo orale combinato.

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Nota: per identificare potenziali interazioni, devono essere consultate le informazioni relative ad altri medicinali assunti contemporaneamente.

- Interazioni farmacodinamiche

L'uso concomitante di medicinali contenenti ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir, con o senza ribavirina, può aumentare il rischio dell' aumento dei valori delle transaminasi ALT (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Perciò, le utilizzatrici di Extrelis devono passare ad un metodo alternativo di contraccezione (per esempio, contraccezione a base di solo progestinico o metodi non ormonali) prima di iniziare una terapia con questo regime combinato di medicinali. Extrelis può essere ricominciato 2 settimane dopo la fine del trattamento con questo regime combinato di medicinali.

- Effetti di altri medicinali su Extrelis

Le interazioni possono verificarsi con medicinali che inducono gli enzimi microsomiali che possono determinare un aumento nella clearance degli ormoni sessuali e che possono portare a metrorragia e/o al fallimento della contraccezione.

Gestione

L'induzione enzimatica può già essere osservata dopo pochi giorni di trattamento. L'induzione enzimatica massima si vede generalmente entro poche settimane. Dopo la cessazione della terapia farmacologica, l'induzione enzimatica può essere mantenuta per circa 4 settimane.

Trattamento a breve termine

Le donne in trattamento con medicinali a induzione enzimatica devono utilizzare temporaneamente un metodo di barriera o un altro metodo di contraccezione in aggiunta ai COC. Il metodo di barriera deve essere usato per tutto il tempo della terapia concomitante e per 28 giorni dopo la sua interruzione. Se la terapia prosegue dopo la fine delle compresse attive nel blister di COC, si deve iniziare subito il blister di COC successivo e non praticare il normale intervallo con le compresse placebo.

Trattamento a lungo termine

Per le donne in trattamento a lungo termine con principi attivi ad induzione enzimatica si raccomanda l'uso di un altro metodo contraccettivo affidabile e non-ormonale.

In letteratura sono state riportate le seguenti interazioni.

Sostanze che aumentano la clearance dei COC (diminuita efficacia dei COC mediante induzione enzimatica), per esempio:

Barbiturici, bosentan, carbamazepine, fenitoina, primidone, rifampicina, e farmaci per il trattamento dell'HIV come ritonavir, nevirapina ed efavirenz e probabilmente anche felbamato, griseofulvina, oxcarbazepina, topiramato e prodotti contenenti il rimedio erboristico Erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*).

Sostanze con effetti variabili sulla clearance dei COC

Quando vengono somministrate contemporaneamente a COC, molte combinazioni di inibitori della proteasi dell'HIV e inibitori non-nucleosidici della

trascrittasi inversa, tra cui combinazioni con inibitori di HCV, possono aumentare o diminuire le concentrazioni plasmatiche di estrogeni o progestinici. L'effetto netto di questi cambiamenti può essere clinicamente rilevante in alcuni casi.

Pertanto, devono essere consultate le informazioni sulla prescrizione di medicinali concomitanti contro HIV/HCV per identificare potenziali interazioni e le eventuali relative raccomandazioni. In caso di dubbio, le donne in terapia con inibitori della proteasi o inibitori non-nucleosidici della trascrittasi inversa devono utilizzare un metodo contraccettivo di barriera supplementare.

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

La rilevanza clinica di una potenziale interazione con gli inibitori enzimatici rimane sconosciuta.

La somministrazione concomitante di potenti inibitori del CYP3A4 può aumentare le concentrazioni plasmatiche degli estrogeni o dei progestinici o di entrambi.

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

- Effetti di Extrelis su altri medicinali

I contraccettivi orali possono interferire sul metabolismo di altri principi attivi. Di conseguenza, le concentrazioni plasmatiche e tissutali possono aumentare (ad es. ciclosporina) o diminuire (ad es. lamotrigina).

Dati clinici suggeriscono che l'etinilestradiolo inibisce la clearance dei substrati del CYP1A2 portando ad un debole (per es. teofillina) o moderato (per es. tizanidina) aumento delle loro concentrazioni plasmatiche.

- Interazioni con test di laboratorio

L'uso di steroidi contraccettivi può influenzare i risultati di alcuni esami di laboratorio, compresi parametri biochimici di fegato, tiroide, corteccia surrenale e della funzione renale, livelli plasmatici delle proteine di trasporto (per es. globuline legate a corticosteroidi e frazioni lipido/lipoproteiche), parametri del metabolismo dei carboidrati e parametri della coagulazione e della fibrinolisi. Le variazioni rimangono generalmente entro i normali limiti di laboratorio.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Extrelis non deve essere assunto durante la gravidanza.

Se durante l'assunzione delle compresse di Extrelis si verifica una gravidanza, il medicinale deve essere immediatamente sospeso.

Tuttavia, la maggior parte degli studi epidemiologici non ha rivelato né un aumento del rischio di difetti di nascita nei bambini nati da donne che hanno usato contraccettivi orali combinati prima della gravidanza, né un effetto teratogeno in caso di assunzione involontaria di pillole contraccettive nella gravidanza allo stadio iniziale.

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

Allattamento

L'allattamento può essere influenzato dai contraccettivi orali combinati in quanto possono ridurre la quantità e modificare la composizione del latte materno. Perciò, l'uso di contraccettivi orali combinati generalmente non deve essere raccomandato finché la madre che allatta al seno non abbia completamente svezzato il figlio. Piccole quantità di steroidi contraccettivi e/o di loro metaboliti possono essere escrete nel latte materno. Queste quantità possono influire sul bambino.

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

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

4.8 Effetti indesiderati

I seguenti effetti avversi sono stati segnalati durante l'uso di contraccettivi orali combinati contenenti etinilestradiolo/levonorgestrel:

Classificazione per sistemi e organi	Comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Non comune (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)	Raro (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)
Patologie dell'occhio			Intolleranza alle lenti a contatto
Patologie gastrointestinali	Nausea Dolore addominale	Vomito Diarrea	
Disturbi del sistema immunitario			Ipersensibilità
Esami diagnostici	Aumento di peso		Diminuzione di peso
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Ritenzione di fluidi	
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Emicrania	
Patologie vascolari			Tromboembolia venosa (TEV) Tromboembolia arteriosa (TEA)
Disturbi psichiatrici	Umore depresso Cambiamenti d'umore	Diminuzione del desiderio sessuale	Aumento del desiderio sessuale
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Sensibilità mammaria Dolore toracico	Aumento del volume mammario	Secrezioni mammarie Secrezione vaginale
Patologia della cute e del tessuto sottocutaneo		Eruzione cutanea Orticaria	Eritema nodoso Eritema multiforme

Descrizione di una selezione di effetti avversi

Un rischio aumentato di eventi trombotici e tromboembolici venosi e arteriosi, inclusi l'infarto del miocardio, ictus, attacco ischemico transitorio, trombosi venosa ed embolia polmonare, è stato osservato in donne che assumono COC, questo è discusso con maggior dettaglio nel paragrafo 4.4.

Eventi avversi con frequenza molto bassa o con insorgenza ritardata dei sintomi che sono considerati correlati al gruppo dei contraccettivi orali combinati sono elencate sotto (vedi anche i paragrafi 4.3 e 4.4):

Tumori

- La frequenza di diagnosi di tumore al seno è leggermente aumentata nelle donne che utilizzano contraccettivi orali. Poiché il tumore al seno si verifica raramente in donne al di sotto dei 40 anni, il numero di casi aggiuntivi rispetto al rischio complessivo è piccolo. Non è nota la relazione causale con l'uso di contraccettivi orali combinati. Per ulteriori informazioni, vedere paragrafi 4.3. e 4.4.
- Tumori epatici (benigni e maligni)

Altre condizioni

- Aumentato rischio di pancreatite in donne con ipertrigliceridemia
- Ipertensione
- Comparsa o peggioramento di malattie, per cui non è chiarita la loro relazione con l'uso di COC, sono: ittero e/o prurito in collegamento con colestasi; formazione di calcoli biliari; porfiria; lupus eritematoso sistemico; sindrome emolitico-uremica; corea di Sydenham; herpes gestazionale; otosclerosi correlata con perdita di udito
- In donne con angioedema ereditario, gli estrogeni esogeni possono indurre o intensificare i sintomi dell'angioedema
- Disfunzioni epatiche
- Modifica della tolleranza al glucosio o effetto sulla resistenza periferica all'insulina
- Morbo di Crohn, colite ulcerosa
- Cloasma

Interazioni

Un'emorragia da interruzione e/o una mancata contraccezione possono essere il risultato di interazioni di altri medicinali (induttori enzimatici) con i contraccettivi orali (vedere paragrafo 4.5).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa

4.9 Sovradosaggio

Non ci sono segnalazioni di effetti indesiderati gravi da sovradosaggio. I sintomi da sovradosaggio di contraccettivi orali combinati possono comprendere: nausea, vomito; nelle adolescenti può verificarsi un leggero sanguinamento vaginale. Non ci sono antidoti specifici. Il trattamento dovrà essere sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica (ATC): Associazioni fisse estro-progestiniche

Codice ATC: G03AA07

Indice di Pearl complessivo (insuccesso del metodo + errore della paziente): 0,59 (limite superiore di confidenza al 95%: 0,85).

L'effetto contraccettivo dei contraccettivi orali combinati si basa sull'interazione di diversi fattori. I più importanti sono l'inibizione dell'ovulazione e i cambiamenti del muco cervicale.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Etinilestradiolo

Assorbimento

L'etinilestradiolo somministrato per via orale viene assorbito rapidamente e completamente. Il picco delle concentrazioni sieriche di circa 100 pg/ml è raggiunto entro 1-1,5 ore dopo l'assunzione di 30 microgrammi di etinilestradiolo. Durante l'assorbimento e il metabolismo epatico di primo passaggio l'etinilestradiolo viene metabolizzato estensivamente, risultando in una biodisponibilità orale media di circa il 40-60% (approssimativo per la variazione inter-individuale).

Distribuzione

L'etinilestradiolo è ampiamente (circa il 98%), ma non specificamente legato all'albumina sierica e induce un aumento delle concentrazioni sieriche di globulina legante gli ormoni sessuali (SHBG). Il volume assoluto di distribuzione di etinilestradiolo è 5 l/kg.

Biotrasformazione

L'etinilestradiolo è soggetto a coniugazione pre-sistemica sia nella mucosa dell'intestino tenue, sia nel fegato. L'etinilestradiolo è principalmente metabolizzato tramite idrossilazione aromatica, formando vari metaboliti idrossilati e metilati che sono presenti come metaboliti liberi o come glucuronide o coniugati solfati nel siero. Il tasso di clearance metabolico dal siero è 5 ml/min/kg.

Eliminazione

I livelli sierici di etinilestradiolo diminuiscono in due fasi caratterizzate da emivite di circa 1-2 ore e di circa 20 ore, rispettivamente. L'etinilestradiolo non viene escreto in forma invariata. I suoi metaboliti sono escreti con un rapporto urinario-biliare di 4:6. L'eliminazione è di circa 1 giorno.

Condizioni allo stato stazionario

La concentrazione sierica di etinilestradiolo aumenta di circa il 40% dopo l'uso continuo di compresse contenenti 150 microgrammi di levonorgestrel e 30 microgrammi di etinilestradiolo. A causa dell'emivita variabile della fase terminale nella clearance sierica e della somministrazione giornaliera, le condizioni allo stato stazionario sono raggiunte dopo circa 5 somministrazioni giornaliere.

Levonorgestrel

Assorbimento

Il levonorgestrel somministrato per via orale viene assorbito rapidamente e completamente.

Le concentrazioni sieriche di picco di circa 3-4 ng/ml sono raggiunte circa 1 ora dopo l'assunzione di 150 microgrammi di levonorgestrel. La biodisponibilità del levonorgestrel dopo somministrazione orale è di circa il 100%.

Distribuzione

Il levonorgestrel è legato all'albumina sierica e alla globulina legante l'ormone sessuale (SHBG). Solo l'1,5% delle concentrazioni sieriche totali del medicinale è presente come steroide libero, circa il 65% è specificamente

legato a SHBG e circa il 35% è legato in modo aspecifico all'albumina. L'aumento nella concentrazione di SHBG indotto da etinilestradiolo influisce sulla distribuzione relativa di levonorgestrel in differenti frazioni proteiche. L'induzione della proteina legante causa un aumento della frazione legata a SHBG e una diminuzione della frazione legata all'albumina.

Biotrasformazione

Il levonorgestrel è completamente metabolizzato dalle vie metaboliche steroidee tipiche. Il tasso di clearance metabolico plasmatico è di circa 1,5 ml/min/kg.

Eliminazione

I livelli sierici di levonorgestrel diminuiscono in due fasi. La fase terminale è caratterizzata da un'emivita di circa 1 ora e di circa 20 ore, rispettivamente. Il levonorgestrel viene metabolizzato prima di essere escreto. I suoi metaboliti sono escreti con un rapporto urinario-biliare (feci) di circa 1:1. L'emivita di eliminazione dei metaboliti è di circa 1 giorno.

Condizioni allo stato stazionario

Durante l'uso continuo delle compresse di Extrelis, i livelli sierici di levonorgestrel aumentano di circa quattro volte raggiungendo le condizioni allo stato stazionario durante la seconda metà del ciclo di trattamento. La farmacocinetica di levonorgestrel è influenzata dai livelli sierici di SHBG, che sono aumentati di 1,7 volte dopo l'assunzione giornaliera di un contraccettivo orale combinato contenente estradiolo. Questo effetto porta a una riduzione del tasso di clearance a circa 0,7 ml/min/kg allo stato stazionario.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici per etinilestradiolo e levonorgestrel basati su studi convenzionali di tossicità generale, genotossicità, potenziale cancerogeno e tossicità della riproduzione non rivelano altri effetti oltre a quelli che possono essere spiegati sulla base del noto profilo ormonale di etinilestradiolo e levonorgestrel. Tuttavia, va tenuto presente che gli steroidi sessuali possono promuovere la crescita di alcuni tessuti e tumori ormono-dipendenti.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Compresse attive rivestite con film(gialle):

Nucleo della compressa:

Lattosio monoidrato

Povidone K30

Crospovidone Tipo A

Magnesio stearato

Rivestimento della compressa:

Alcool polivinilico, parzialmente idrolizzato

Titanio diossido (E171)

Macrogol 3350

Talco (E553b)

Ferro ossido giallo (E172)

Compresse placebo rivestite con film(bianche):

Nucleo della compressa:

Lattosio anidro

Povidone K30

Magnesio stearato

Rivestimento della compressa:

Alcool polivinilico, parzialmente idrolizzato

Titanio diossido (E171)

Macrogol 3350

Talco (E553b)

6.2 Incompatibilità

Non applicabile.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in lamina di alluminio perforabile e film PVC/PVDC.

Confezioni:

1 x 21+7 compresse rivestite con film (21 compresse attive + 7 compresse placebo)

3 x 21+7 compresse rivestite con film (21 compresse attive + 7 compresse placebo)

6 x 21+7 compresse rivestite con film (21 compresse attive + 7 compresse placebo)

13 x 21+7 compresse rivestite con film (21 compresse attive + 7 compresse placebo)

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

Exeltis Healthcare S.L
Av. Miralcampo 7 - Poligono Ind. Miralcampo
19200 Azuqueca de Henares - Guadalajara
Spagna

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

044730012 - "0,15 mg/0,03 mg compresse rivestite con film" 1x21+7 compresse in blister PVC/PVDC-AL

044730024 - "0,15 mg/0,03 mg compresse rivestite con film" 3x21+7 compresse in blister PVC/PVDC-AL

044730036 - "0,15 mg/0,03 mg compresse rivestite con film" 6x21+7 compresse in blister PVC/PVDC-AL

044730048 - "0,15 mg/0,03 mg compresse rivestite con film" 13x21+7 compresse in blister PVC/PVDC-AL

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE
--

10. DATA DELLA REVISIONE DEL TESTO